

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP/VB 59862	FOR FURTHER ACTION	SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR00/02361	International filing date (<i>day/month/year</i>) 23 August 2000 (23.08.00)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/198		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 March 2001 (10.03.01)	Date of completion of this report 14 December 2001 (14.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02361

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____ 1-13 _____ as originally filed

pages _____ . filed with the demand

pages _____ , filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____ 1-14 _____ as originally filed

pages _____ , as amended (together with any statement under Article 19) _____ . filed with the demand

pages _____ , filed with the letter of _____

pages _____ , filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____ 1/11-11/11 _____ as originally filed

pages _____ . filed with the demand

pages _____ , filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____ , as originally filed

pages _____ . filed with the demand

pages _____ , filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language: _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig. _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



1

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

PCT/FR00/02361

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
- claims Nos. 1-5

because:

- the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- no international search report has been established for said claims Nos. 1-5

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02361**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box III

1. **Claims 1-5**, for which no search report has been written, concerning monohydroxylated and polyhydroxylated amino acids and the lactonic forms thereof in connection with the biological activities mentioned in Claims 1-3, shall not be subject to preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)).



6
6
6
6
6
6
6
6
6
6

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02361

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	12-14	YES
	Claims	6-11	NO
Inventive step (IS)	Claims	12-14	YES
	Claims	6-11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	6-14	YES
	Claims		NO

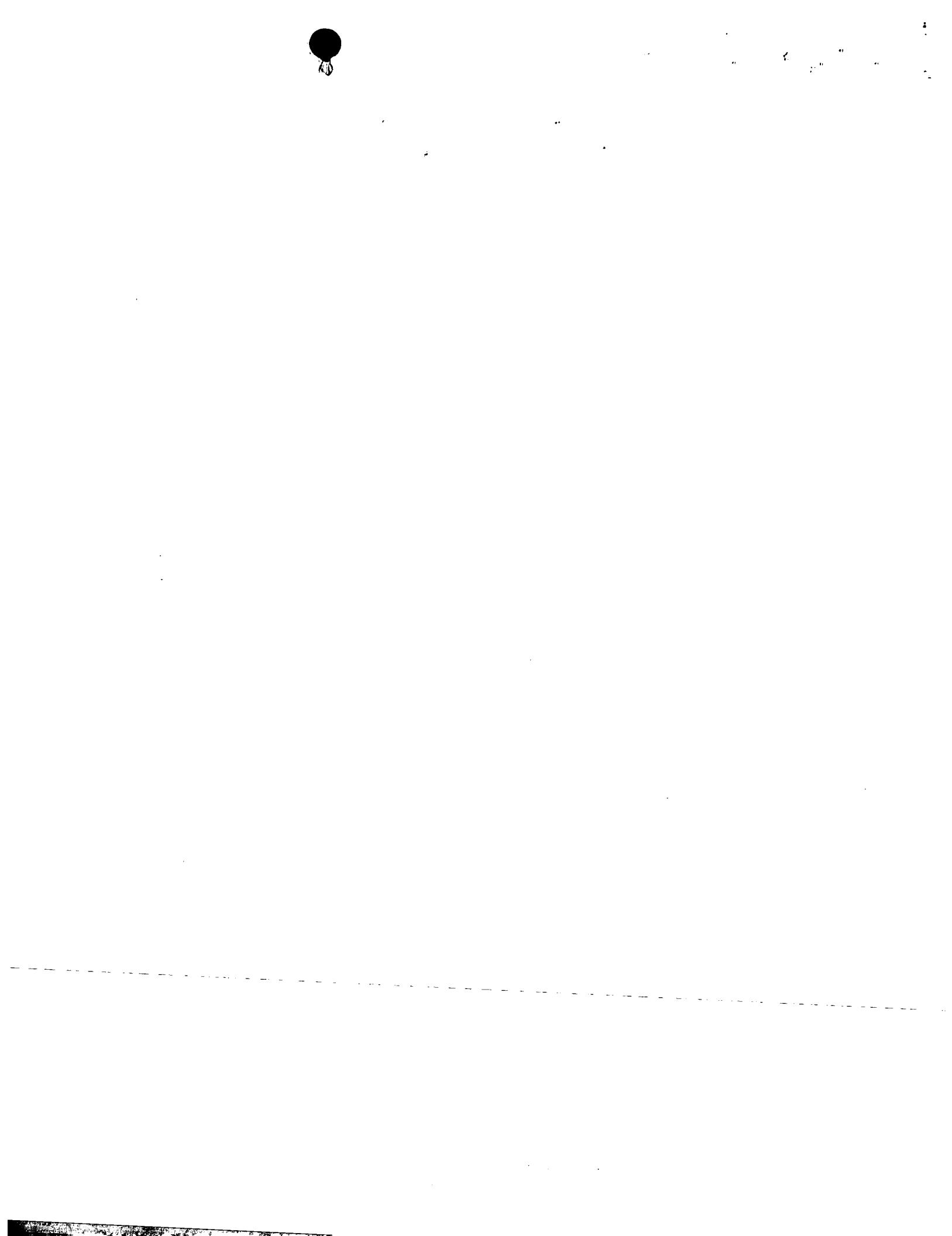
2. Citations and explanations

2. The following documents are referred to:

- D1: FR-A-2 745 718 (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 September 1997, cited in the application;
- D2: FR-A-2 695 317 (MONAL LAB) 11 March 1994, cited in the application;
- D3: BROCA, C. (1) ET AL.: "Intracellular signalling and 4-hydroxyisoleucine insulinotropic effect", DIABETOLOGIA (AUG. 1999);
- D4: BROCA, C. (1) ET AL.: "4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals", DIABETOLOGIA (AUG. 1998).

3. The invention as defined in Claim 6 consists of the use of a compound selected from the group comprising monohydroxylated amino acids, polyhydroxylated amino acids and the lactonic forms of these acids, to produce a drug for treating insulin resistance. The subject matter of Claim 14 is a composition or pharmaceutical kit containing both insulin and a compound selected from that same group.

4.1 The present application does not satisfy the PCT requirement of novelty (PCT Article 33(2)) for the

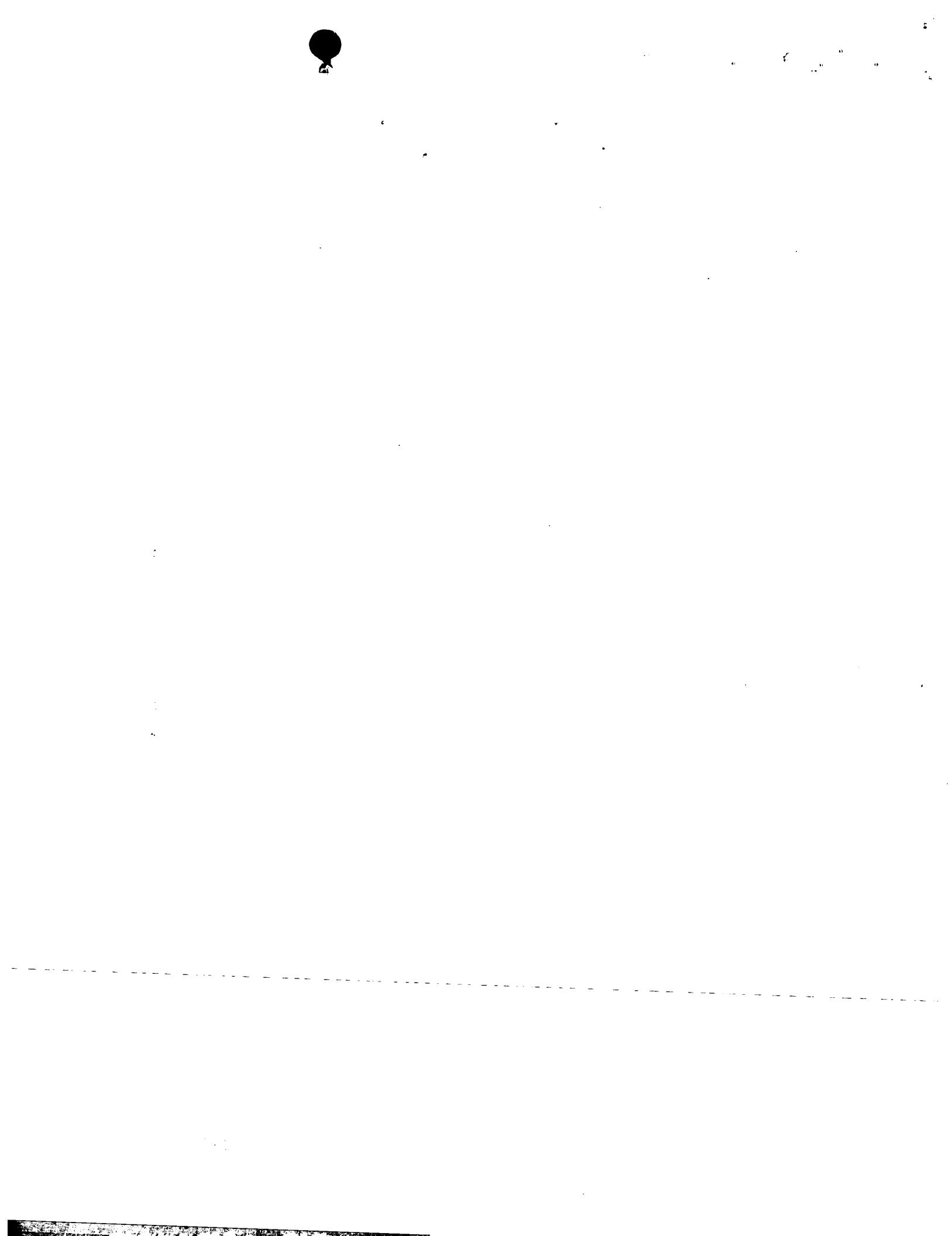


INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02361

following reasons.

- (i) D1 (see page 1, lines 23-24, and the claims) and D2 (see paragraph linking pages 1 and 2; and the claims) disclose compositions containing the isomer 2S, 3R, 4S of 4-hydroxyisoleucine, which are intended for stimulating insulin secretion and for treating type II diabetes. These disclosures **destroy the novelty of Claims 6-7** of the present application, despite the fact that they do not refer explicitly to the treatment of insulin resistance and associated syndromes. Type II diabetes (see for example D4, page 617, right-hand column, first paragraph) is characterised by reduced insulin secretion combined with insulin resistance. Thus, the treatment of type II diabetes involves treating insulin resistance and its associated syndromes. Furthermore, in patients suffering from type II diabetes, hyperinsulinemia is the typical response to insulin resistance. Type II diabetes is also commonly associated with obesity and old age. Consequently, the features of **Claims 8-10** likewise create no distinction from the prior art. In addition, the treatment of hyperinsulinemia also involves inhibiting the proliferation of certain epithelial cells associated with a risk of developing cancers (see page 5, lines 11-14, of the present application); consequently, the subject matter of **Claim 11** is likewise not novel.
- (ii) D3 (see abstract) discloses *in vitro* experiments demonstrating the stimulatory effect of 4-hydroxyisoleucine on insulin secretion in isolated pancreatic cells of rats. However, in the absence of experiments confirming the biological effect *in vivo*, the therapeutic use of this compound for treating



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

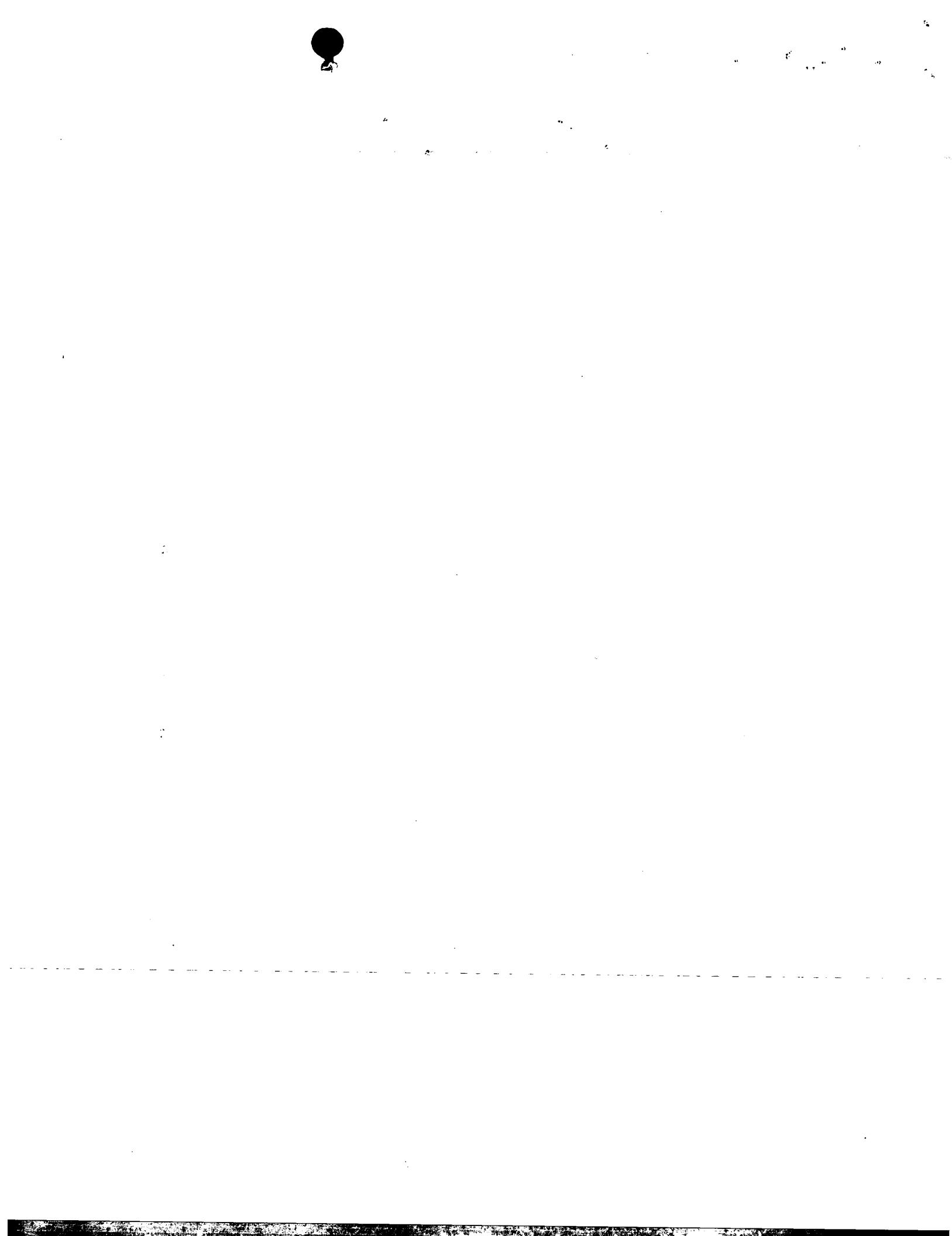
PCT/FR 00/02361

diabetes is still considered to be highly unlikely. Consequently, this document does not affect the novelty of the claims of the present application. By contrast, D5 discloses the anti-diabetic effect displayed by 4-hydroxyisoleucine in experiments performed *in vivo* and contemplates the treatment of non-insulin-dependent diabetes. Thus, D5 destroys the novelty of Claims 6-11.

(iii) Although the international search report does not cover Claims 1-5 of the present application, the objections concerning a lack of novelty in Claim 6 can be considered to be applicable to Claims 1-5, since Claim 6 is dependent on Claims 1-5.

4.2 The use defined in Claims 12-13 and the composition or pharmaceutical kit defined in Claim 14 of the present application appear to satisfy the requirement of novelty for the following reasons.

- (i) According to the prior art, the treatment of type II diabetes does not necessarily share the therapeutic or prophylactic goals of Claims 12-13 of the present application. With regard to Claim 13, in most cases the treatment of type II diabetes has not been considered to involve administering exogenous insulin.
- (ii) The following observation concerns Claim 14: the therapeutic purpose of the combination of the two agents (insulin and hydroxylated amino acid) for the pharmaceutical kit has not been included in the wording of the claim. In this case, the pharmaceutical kit can simply be considered to be a combination of two ingredients that are physically separate and have no functional unity, i.e. there need not necessarily be any direct interaction of the two ingredients.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/FR 00/02361

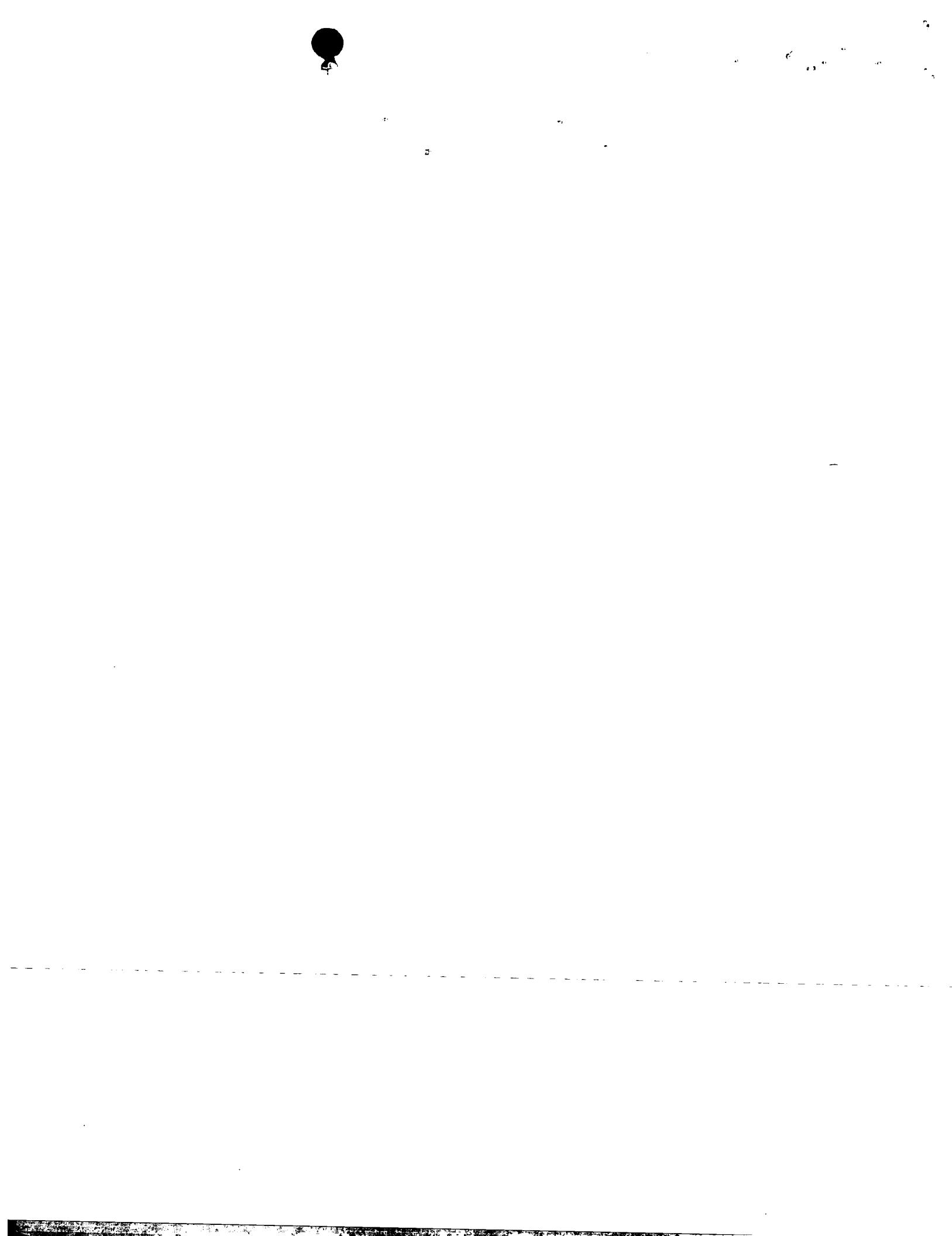
Consequently, the subject matter of the claim is not novel in relation to the individual ingredients. In order to restore novelty, the claim should be re-drafted so as to specify the therapeutic indication.

Subject to that condition, Claim 14 is considered to be novel.

5. The subject matter of the claims which are considered to be novel also meets the requirements of PCT Article 33(3), for the following reasons.

The closest prior art (D1 and D2) describes the use of hydroxylated amino acids for treating type II diabetes, in view of their effect on insulin secretion in pancreatic cells. The **problem** to be solved by the present invention is considered to be that of discovering further medical uses for hydroxylated amino acids, other than the treatment of type II diabetes. The **solution** put forward in the present application, namely the treatment and prevention of insulin resistance and compositions or pharmaceutical kits containing both an hydroxylated amino acid and insulin (see also paragraph 4.3(ii) of the present written opinion), is based on the discovery that such compounds are also capable of acting on the insulin receptor in peripheral tissues such as the liver and muscle. The proposed solution is considered to involve an inventive step, since no indication has been found in the prior art documents prompting a person skilled in the art to use hydroxylated amino acids to treat insulin resistance which does not appear to be related to type II diabetes.

- 6.1. There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether Claims 6-13 are



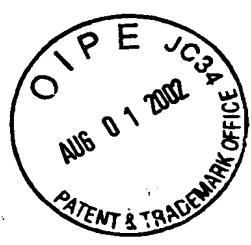
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/FR 00/02361

industrially applicable. Patentability may also depend on the way in which the claims are worded. Thus, the European Patent Office does not consider the subject matter of claims to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

- 6.2 Claim 14 of the present application satisfies the requirements of PCT Article 33(4), since its subject matter is industrially applicable.



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 18 DEC 2001

EPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire FP/VB 59862	POUR SUITE A DONNER		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR00/02361	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 23/08/2000	Date de priorité (<i>jour/mois/année</i>) 27/08/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/198			
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(CNRS)			

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
- Ces annexes comprennent feuilles.
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
- I Base du rapport
 - II Priorité
 - III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV Absence d'unité de l'invention
 - V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI Certains documents cités
 - VII Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10/03/2001	Date d'achèvement du présent rapport 14.12.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 0 Tx 523656 eoru d	Fonctionnaire autorisé Pa I Soto, R





**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02361

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-13 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

Dessins, feuilles:

1/11-11/11 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

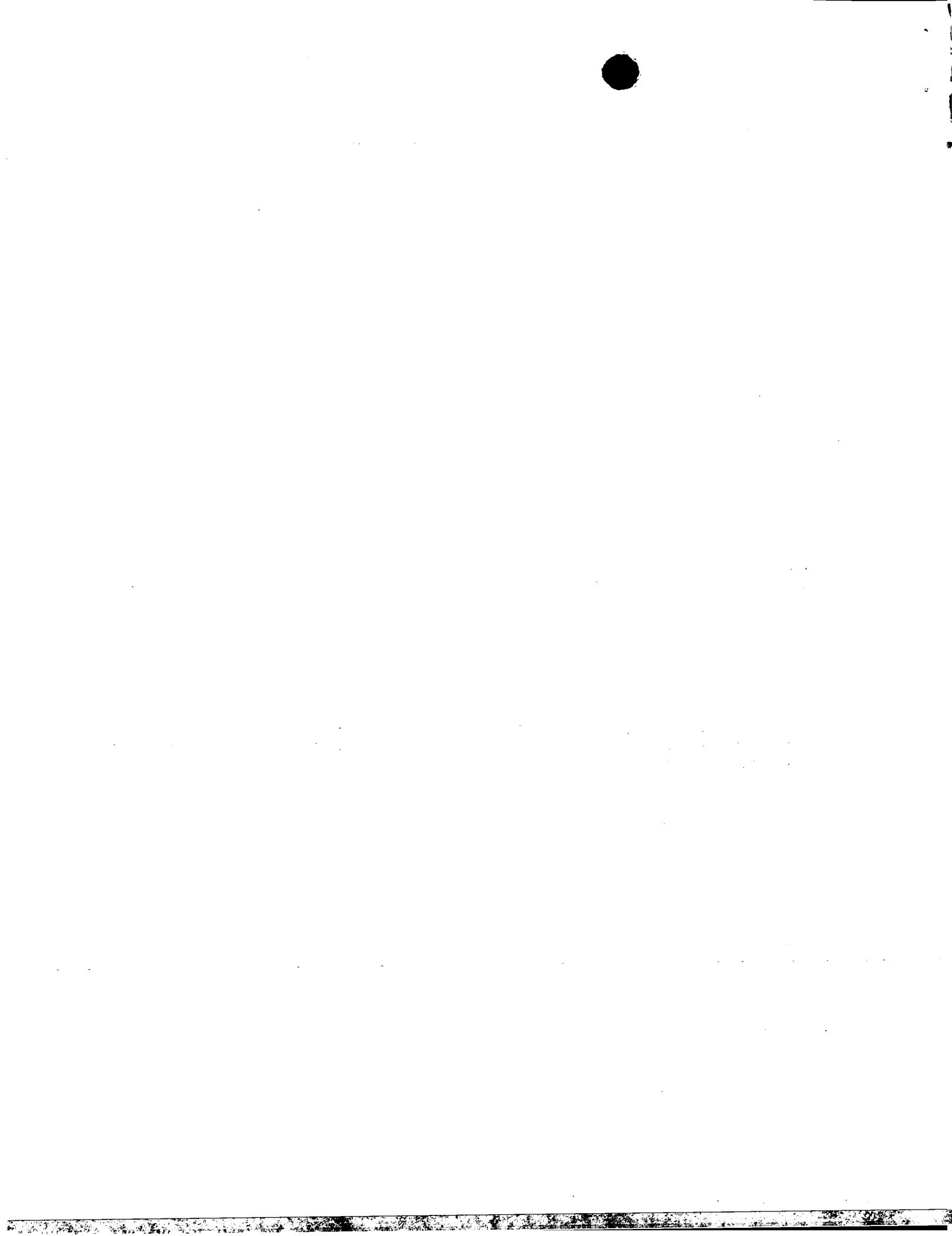
Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02361

de la description, pages :

des revendications, n°s :

des dessins, feuilles :

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

l'ensemble de la demande internationale.

les revendications n°s 1-5.

parce que :

la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 1-5 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02361

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 12-14 Non : Revendications 6-11
Activité inventive	Oui : Revendications 12-14 Non : Revendications 6-11
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 6-14 Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**



**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/02361

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. Les revendications 1-5 pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi, c'est-à-dire ayant trait aux acides aminés mono-hydroxylés, polyhydroxylés et leurs formes lactoniques en rapport avec les activités biologiques mentionnées dans les revendications 1-3, ne feront pas l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1 (e) PCT).

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

2. Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: FR-A-2 745 718 (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 septembre 1997, cité dans la demande,
- D2: FR-A-2 695 317 (MONAL LAB) 11 mars 1994, cité dans la demande,
- D3: BROCA, C. (1) ET AL: 'Intracellular signalling and 4- hydroxyisoleucine insulinotropic effect.' DIABETOLOGIA, (AUG., 1999),
- D4: BROCA, C. (1) ET AL: '4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals.' DIABETOLOGIA, (AUG., 1998).

3. L'invention selon la revendication 6 consiste en l'utilisation d'un composé choisi



- (i) **D1** (voir lignes 23-24 à la page 1, et les revendications) et **D2** (voir paragraphe liant les pages 1 et 2, et les revendications) divulguent des compositions renfermant l'isomère 2S, 3R, 4S de la 4-hydroxyisoleucine destinées à stimuler la sécrétion d'insuline et au traitement du diabète de type II. Ces divulgations **détruisent la nouveauté des revendications 6-7** de la présente demande même si elles ne rapportent pas de façon explicite le traitement des insulino-résistances et leurs syndromes. Le diabète de type II (voir par exemple le premier paragraphe, colonne droite, page 617 de **D4**) est caractérisé par une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une insulino-résistance. Le traitement du diabète de type II entraîne ainsi le traitement d'une insulino-résistance et les syndromes y liés. De même, l'hyperinsulinémie est la réponse typique que les patients atteints de diabète de type II développent contre l'insulino-résistance. Le diabète de type II est aussi couramment associé à l'obésité et le vieillissement. Par conséquent, les caractéristiques des **revendications 8-10** ne permettent pas non plus une distinction par rapport à l'art antérieur. De plus, le traitement de l'hyperinsulinémie implique aussi une inhibition de la prolifération de certaines cellules épithéliales associées au risque d'apparition de cancers (voir lignes 11-14 dans la page 5 de la présente demande), d'où l'objet de la **revendication 11** n'est pas non plus nouveau.
- (ii) **D3** (voir l'abrégé) divulgue des expériences *in vitro* qui montrent l'effet stimulant de la 4-hydroxyisoleucine sur la sécrétion d'insuline par des cellules pancréatiques isolées de rats. Cependant, on considère qu'en absence des expériences confirmant l'effet biologique *in vivo* l'utilisation thérapeutique de ce composé pour le traitement du diabète est encore loin d'être vraisemblable. Par conséquent, ce document ne détruit pas la nouveauté des revendications de la présente demande. Au contraire, **D5** divulgue l'effet antidiabétique montré par la 4-hydroxyisoleucine dans des expériences *in vivo* et envisage le traitement du diabète non-insulino-dépendant. **D5** détruit ainsi la **nouveauté des revendications 6-11**.
- (iii) Malgré le fait que le rapport de recherche International ne couvre pas les revendications 1-5 de la présente demande on peut considérer que, la revendication 6 étant dépendante des revendications 1-5, les mêmes objections quant au manque de nouveauté de la revendication 6 pourraient s'appliquer aux revendications 1-5.



pharmaceutique selon la **revendication 14** de la présente demande semblent satisfaire le critère de nouveauté pour les raisons suivantes.

- (i) Le traitement du diabète de type II, tel que connu de l'art antérieur, n'implique pas nécessairement les buts thérapeutiques ou prophylactiques des revendications 12-13 de la présente demande. En ce qui concerne la revendication 13, il a été considéré que le traitement du diabète de type II ne comprend pas dans la plupart des cas une administration d'insuline exogène.
 - (ii) La suivante remarque est faite par rapport à la revendication 14: le but thérapeutique de la combinaison des deux agents (insuline et acide aminé hydroxylé) pour le kit pharmaceutique n'a pas été incorporé dans la formulation de la revendication. Dans ce cas-là, le kit pharmaceutique peut être regardé comme une simple association de deux composés physiquement séparés et sans unité fonctionnelle, c'est-à-dire, sans y avoir nécessairement une interaction directe entre les deux composés. En conséquence, l'objet de la revendication n'est pas nouveau par rapport aux composés individuels. Pour rétablir la nouveauté il faudrait formuler de nouveau la revendication en spécifiant l'indication thérapeutique. *La nouveauté de la revendication 14 est reconnue sous cette condition-ci.*
5. L'objet des revendications pour lesquelles la nouveauté est reconnue satisfait également les conditions requises par l'article 33(3) PCT pour les raisons qui suivent.

L'état de la technique antérieur le plus proche (**D1 et D2**) rapporte l'utilisation d'acides aminés hydroxylés pour le traitement du diabète de type II vu leur effet insulino-sécréteur au niveau des cellules pancréatiques. Le **problème** à résoudre par la présente invention est considéré comme étant de trouver d'autres utilisations médicales pour les acides aminés hydroxylés, à part le traitement du diabète de type II. La **solution** proposée dans la présente demande, c'est-à-dire le traitement et la prévention des insulino-résistances ainsi que des compositions ou kits pharmaceutiques comprenant à la fois un acide aminé hydroxylé et de l'insuline (voir aussi le paragraphe 4.3.(ii) de la présente opinion écrite), est basée sur la découverte que de tels composés sont également capables d'agir au niveau du récepteur de l'insuline dans les tissus périphériques tels que le foie et le muscle. La



aucune indication a été trouvée dans les documents de l'art antérieur qui inciterait l'homme du métier à utiliser les acides aminés hydroxylés pour le traitement d'une l'insulino-résistance *qui n'apparaît pas associée à une diabète de type II.*

- 6.1. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les **revendications 6-13** sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.
- 6.2. La **revendication 14** de la présente demande remplit les conditions énoncées dans l'article 33(4) PCT, son objet étant susceptible d'application industrielle.



Utilisation d'acides aminés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des insulino-résistances

La présente demande est relative à l'utilisation d'acides aminés pour
5 la fabrication de médicaments à effets insulino-mimétiques et/ou insulino-
sensibilisateurs sur les tissus périphériques cibles de l'insuline, et plus
particulièrement à l'utilisation d'acides aminés pour la fabrication de
médicaments destinés au traitement et à la prévention des insulino-
résistances.

10 Ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans
la compréhension des mécanismes moléculaires de l'action de l'insuline.
Un schéma montrant les voies principales de transduction du signal
insulinique est donné sur la figure 1. Le récepteur de l'insuline est un
récepteur transmembranaire doué d'une activité tyrosine kinase intrinsèque
15 (Combettes-Souverain M. et Issad T., Diab. Metab., 24, 477, 1998). La
liaison de l'insuline à son récepteur entraîne l'autophosphorylation du

l'activation de deux grandes voies de signalisation cellulaire, la voie des MAP kinases (MAPK) et la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-K). La phosphotyrosine phosphatase (PTP) participe à la régulation de ces voies.

5 Les inventeurs ont précédemment rapporté l'effet insulino-sécréteur qui peut être exercé, au niveau des cellules pancréatiques, par des acides aminés hydroxylés extraits de graines de fenugrec (*Trigonella foenum graecum L.*), et en particulier par la 4-hydroxyisoleucine (4-OH-Ile) et/ou la lactone correspondante (brevets FR 2 695 317 et 2 745 718 et brevets
10 correspondants sous priorité).

Or, les inventeurs ont maintenant mis en évidence que de tels composés sont également capables d'agir au niveau des cellules cibles de l'insuline, à savoir les tissus périphériques tels que le foie et le muscle, en exerçant une action au niveau du récepteur à l'insuline et/ou de la cascade 15 de signalisation que l'activation de ce récepteur déclenche. L'effet observé au niveau de ces tissus périphériques correspond globalement à un effet insulino-mimétique ou insulino-sensibilisateur.

Les travaux réalisés, comme illustré par les exemples, ont en effet montré l'effet de ces composés au niveau de la cascade des phosphorylations mise en jeu sous le récepteur, notamment l'augmentation 20 de la phosphorylation des principales protéines impliquées dans la transmission du signal insulinique. L'activité PI 3-kinase (Phosphatidylinositol 3-kinase), enzyme activée par IRS-1 phosphorylée et jouant un rôle primordial dans la translocation du transporteur de glucose 25 GLUT 4, est également augmentée sous l'effet de tels composés. Dans les mêmes conditions d'utilisation de ces composés, l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur de l'insuline (activité PTP)

est abaissée, ce qui est cohérent avec l'augmentation des phosphorylations évoquée ci-dessus. Ces composés sont donc capables d'agir sur les voies de signalisation qui sont normalement enclenchées par l'insuline, que cela soit par activation des kinases, et/ou inhibition des phosphatases.

La présente demande a pour objet de tirer profit des résultats obtenus, et vise ainsi toute utilisation de tels acides aminés ou de leurs dérivés, à titre d'agent insulino-mimétique ou insulino-sensibilisateur. Elle vise notamment toute utilisation de tels composés pour la fabrication de médicaments à effets insulino-mimétiques et/ou insulino-sensibilisateurs. Ces effets peuvent être observés au niveau des tissus périphériques cibles de l'insuline. Comme ces composés agissent sur les voies de signalisation qui sont normalement enclenchées par l'insuline, ils peuvent en effet servir de substituts, de compléments, de potentialisateurs et de sensibilisateurs à l'insuline.

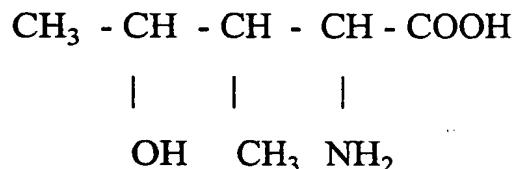
La présente demande vise ainsi l'utilisation, à titre d'agent insulino-mimétique ou insulino-sensibilisateur, de tout acide aminé ou dérivé d'acide aminé qui exerce une diminution de l'activité phosphatase PTP et/ou une augmentation de l'activité PI 3-kinase, d'un niveau équivalent, voire supérieur à la diminution, ou respectivement augmentation, provoquée par l'insuline. Tout moyen permettant de constater un tel effet de diminution de l'activité PTP ou d'augmentation de l'activité PI 3-kinase est approprié. Les exemples qui suivent en donnent des illustrations.

De tels composés correspondent de manière remarquable à des acides aminés qui ne reconnaissent pas le récepteur de l'insuline sur son site de liaison, mais qui agissent au niveau post-récepteur, dans les conditions rapportées dans les exemples pour la 4-OH-Ile, et correspondent également aux dérivés de ces acides aminés qui ont

conservé, tout au moins en nature, les propriétés de non-reconnaissance du récepteur de l'insuline sur son site de liaison et d'activité au niveau post-récepteur que présente l'acide aminé parent dudit dérivé.

De manière avantageuse, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle porte sur un composé choisi parmi le groupe constitué par les acides aminés mono-hydroxylés, les acides aminés poly-hydroxylés, et les formes lactoniques de ces acides aminés mono- ou poly-hydroxylés.

L'invention vise tout spécialement l'utilisation de la 10 4-hydroxyisoleucine de formule



et/ou de sa forme lactonique.

En particulier, l'invention vise l'utilisation de la 4-hydroxyisoleucine (4-OH-Ile en abrégé) sous la forme de son isomère 2S, 3R, 4S, ou de la lactone correspondante.

Compte tenu des effets observés, les médicaments fabriqués conformément à l'invention sont particulièrement appropriés pour traiter 20 les insulino-résistances, combattre ou prévenir les syndromes liés à l'insulino-résistance, et prévenir les insulino-résistances.

Or, on sait que la prise excessive de poids, la sédentarité, une alimentation mal équilibrée, le nombre de plus en plus important des personnes âgées sont des facteurs socio-économiques fréquemment rencontrés dans les pays occidentaux. Tous concourent au développement 25 d'une insulino-résistance et d'une hyperinsulinémie compensatoire, souvent associée à l'obésité et potentiellement diabétogène. Ainsi, les acides gras

libres sont parmi les premiers candidats avancés pour tenter d'expliquer l'étroite relation entre insulino-résistance, obésité et hyperinsulinisme (Mac Garry J.D., J. Cell. Biochem., 555, 29, 1994).

Cette relation prend de nos jours la dimension d'un phénomène majeur sur le plan de la santé publique. Un faisceau de preuves, à la fois cliniques et épidémiologiques, liant l'hyperinsulinémie au risque de futures maladies cardio-vasculaires, risque athérogène ou diabétogène, a permis de dresser le tableau cohérent du syndrome X de Reaven (hyperinsulinémie, insulino-résistance, augmentation des triglycérides sériques, hypertension artérielle) et des risques morbides qui lui sont associés (Reaven G.M., Diabetes, 37, 1595, 1988). De plus, selon de récentes enquêtes, l'hyperinsulinémie en favorisant la prolifération de certaines cellules épithéliales (notamment du colon) apparaît associée au risque de cancer (Hu F.B. et coll., J. Natl. Cancer Inst., 91, 542, 1999).

La présente demande vise ainsi toute utilisation desdits acides aminés et dérivés pour la fabrication d'un médicament destiné à lutter contre les insulino-résistances et les syndromes d'insulino-résistance, en particulier contre les hyperinsulinémies, l'insulino-résistance liée au vieillissement et contre des affections liées à l'obésité.

La présente demande vise également toute utilisation desdits acides aminés et dérivés pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir les insulino-résistances, et en particulier pour la fabrication d'un médicament destiné à diminuer le besoin en insuline exogène. De tels médicaments, du fait de leurs propriétés insulino-mimétiques et insulino-sensibilisateurs, peuvent en effet avoir pour effet de diminuer le besoin en insuline exogène chez certains patients dont l'insuline endogène est

patients atteints de diabète de type 1 souffrent en effet d'une absence totale de sécrétion d'insuline (destruction des cellules productrices) qui constraint à des apports exogènes complets d'insuline. Cette situation, outre le coût intrinsèque à de telles administrations, conduit souvent au développement 5 d'insulino-résistances. Afin de prévenir et remédier à ces problèmes, la présente invention propose pour le traitement d'un déficit en insuline endogène, et en particulier d'une absence d'insuline endogène telle que le diabète de type 1, et pour la fabrication d'un médicament destiné à de tels traitements, d'utiliser au moins un desdits acides aminés ou dérivés.

10 Utilisés en combinaison avec l'insuline, ils présentent l'avantage de diminuer le besoin en insuline exogène du patient (diminution des apports en insuline nécessaires), et donc de diminuer les frais de traitement tout en prévenant le développement des insulino-résistances et de leurs effets secondaires.

15 Les médicaments fabriqués conformément à l'invention pourront être également utilisés pour contribuer à inhiber la prolifération de certaines lignées cellulaires associées au risque d'apparition de cancers.

20 L'invention vise encore l'utilisation desdits dérivés, en particulier de la 4-hydroxyisoleucine et/ou de sa forme lactonique pour fabriquer des médicaments qui agissent en diminuant l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur-insuline, et/ou en stimulant l'activité PI 3-kinase sur IRS-1 et/ou IRS-2.

25 La présente demande vise également toute composition pharmaceutique, tout kit pharmaceutique, et tout médicament comprenant, de manière combinée, de l'insuline et au moins un des composés acides aminés ou dérivés définis ci-dessus. Cette combinaison peut être physique (insuline et acide aminé ou dérivé sont alors dans une même composition).

Elle peut alternativement correspondre à une présentation de l'insuline d'une part, et de l'acide aminé ou dérivé d'autre part, dans des compositions physiquement distinctes, mais qui sont présentées comme associées pour une utilisation combinée (kit-of-parts). Cette utilisation combinée peut être
5 simultanée ou différée dans le temps.

Les médicaments selon l'invention peuvent être administrés par voie orale, essentiellement, mais aussi par voie intraveineuse ou intramusculaire, et renferment des excipients qui sont choisis en fonction de la forme galénique adoptée.

10 La posologie sera adaptée en fonction de la pathologie à traiter.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention sont donnés, à titre illustratif, dans les exemples qui suivent dans lesquels il est fait référence aux figures 2 à 11 (on rappelle que la figure 1 a été évoquée ci-dessus et donne le schéma des voies principales de transduction du signal
15 insulinique), ces figures 2 à 11 représentant respectivement :

- la figure 2, l'effet de la 4-OH-Ile sur la phosphorylation du récepteur de l'insuline et de son substrat dans le foie de rat,
- la figure 3, l'effet de la 4-OH-Ile sur l'activité PI 3-kinase du foie,
- la figure 4, la liaison de l'insuline sur son récepteur dans la lignée
20 de cellules hépatiques LMH,
- les figures 5 à 11, l'effet de la 4-OH-Ile, respectivement sur,
 - . l'activité PI 3-kinase du muscle (figure 5),
 - . l'insulinémie et la glycémie basales du rat (figure 6),
 - . l'activité PI 3-kinase du foie (figure 7) et du muscle (figure 8) de rat
25 diabétique de type 2,

. l'activité PI 3-kinase associée au récepteur PDGF ou au récepteur insuline sur le foie de rat normal (figure 10), et

. l'activité phosphatase associée à IRS-1 au niveau du foie de rat normal (figure 11).

5 Mesure de l'activité PI 3-kinase

L'activité PI 3-kinase a été mesurée sur des immunoprecipitats réalisés avec l'anticorps anti-IRS-1. Ceci a permis de déterminer l'activité enzymatique associée à l'action de l'insuline et de la comparer à l'action induite par la 4-OH-Ile.

10 Protocole expérimental

Des rats normaux Wistar mâles (souche IFFA CREDO, France) ont reçu, par injection intraperitoneale, soit de l'insuline ordinaire seule (100 U/kg) soit de la 4-OH-Ile seule (18 mg/kg), soit de l'insuline associée à la 4-OH-Ile aux mêmes posologies. Les rats témoins ont reçu par voie 15 intraperitoneale du chlorure de sodium à 9 %. Quinze minutes après l'injection, les animaux ont été sacrifiés et les tissus périphériques (foie, muscle) immédiatement prélevés et congelés dans l'azote liquide.

Pour la détermination de l'activité PI 3-kinase, les tissus sont broyés dans un tampon contenant les inhibiteurs de protéases et phosphatases 20 ainsi qu'un agent solubilisateur (Triton), comme décrit par Taouis et coll., J. Biol. Chem., 269, 14912, 1994. Après solubilisation, les surnageants sont immunoprecipités avec l'anti-IRS-1 et l'activité PI 3-kinase est mesurée dans l'immunoprecipitat. En effet, la réaction est initiée par l'addition d'un substrat artificiel de l'enzyme : le phosphatidylinositol (PI) 25 et (³³P) gamma ATP. Le produit de la réaction est soumis à une chromatographie sur couche mince (TLC plate) et les niveaux de phosphorylation du PI sont mesurés par un phosphoimager STORM

(Molecular Dynamics). L'activité est exprimée en unité arbitraire donnée par l'appareil (conversion de la radioactivité en luminescence grâce à un faisceau laser).

Mesure de l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation de

5 l'insuline

L'activité phosphatase a été mesurée sur des immunoprécipitats réalisés avec l'anticorps anti-IRS-1 et anti-récepteur insuline.

Le protocole de solubilisation est le même que celui pour le PI 3-kinase selon la méthodologie décrite par Taouis et coll. (J. Biol. Chem., 10 269, 14912, 1994). Après immunoprecipitation, l'activité phosphatase a été mesurée selon la méthode rapportée par Chen. et coll. (J. Biol. Chem., 272, 8026, 1997).

EXEMPLE 1 : Comparaison des effets de l'insuline et de la 4-OH-Ile sur la phosphorylation du récepteur-insuline et de IRS-1 dans le foie de rats normaux

15 Les résultats de la figure 2 montrent clairement que le traitement des animaux par une injection unique de 4-OH-Ile (200 µg/kg I.P.) induit l'activation du récepteur de l'insuline (RI) et de son substrat (IRS-1) *in vivo*. L'effet de la 4-OH-Ile (4OH) est comparable à celui de l'insuline 20 (Ins).

Ces résultats démontrent les effets insulino-mimétiques de la 4-OH-Ile dans l'activation de la phosphorylation du récepteur-insuline et de IRS-1 dont les phosphorylations sont indispensables pour l'activation de protéines effectrices telles que la PI 3-kinase.

25 EXEMPLE 2 : Comparaison des effets de l'insuline et de la 4-OH-Ile sur l'activité PI 3-kinase du foie

Les résultats en histogrammes sont donnés sur la figure 3. Sur ce schéma, on observe que l'insuline mais aussi la 4-OH-Ile, seules, stimulent significativement ($p < 0,05$) l'activité PI 3-kinase hépatique. Lorsque les deux substances sont administrées ensemble, un effet plus important 5 apparaît.

Ces observations démontrent que la 4-OH-Ile possède des effets insulino-mimétiques au niveau du foie. De plus, l'effet plus important objectivé lorsque les deux substances sont injectées conjointement est en faveur de mécanismes d'activation synergiques.

10 Ceci est confirmé par l'étude comparative des effets de l'insuline et de la 4-hydroxyisoleucine sur le récepteur membranaire à l'insuline de l'hépatocyte: la 4-hydroxyisoleucine n'a aucune liaison avec ce récepteur. On rapporte sur la figure 4 les résultats comparatifs concernant les liaisons de l'isoleucine et de la 4-OH-Ile. Les cellules LMH utilisées dans ces 15 essais sont issues d'un hépatocarcinome de poulet (Kawaguchi T. et coll., Cancer Res., 47, 4460, 1987).

EXEMPLE 3 : Comparaison des effets de l'insuline et de la 4-OH-Ile sur l'activité PI 3-kinase du muscle

Les résultats en histogrammes sont reportés sur la figure 5. Sur ce 20 schéma, on note que non seulement l'insuline stimule clairement l'activité PI 3-kinase, mais aussi que la 4-OH-Ile a un effet comparable. Ainsi, les effets insulino-mimétiques de la 4-OH-Ile observés au niveau hépatique sont confirmés au niveau musculaire.

On constate donc à l'examen des résultats des exemples 1 et 2 qu'au niveau 25 du foie et du muscle, la 4-hydroxyisoleucine stimule indépendamment de l'insuline la voie IRS-1/PI 3-kinase qui est la voie majeure dans le contrôle des actions métaboliques et mitogéniques de l'insuline. De plus, la 4-

hydroxyisoleucine ne reconnaît pas le récepteur de l'insuline ou du moins ne rentre pas en compétition avec l'insuline pour la liaison sur le récepteur.

EXEMPLE 4

L'effet bénéfique de la 4-hydroxyisoleucine contre une relative hyperinsulinémie a été recherché *in vivo* lors de l'administration chronique (pendant un mois) de l'acide aminé végétal (25 mg/kg/jour, par voie intrapéritonéale) sur le rat rendu diabétique non insulino-dépendant (diabète de type 2) par les injections conjointes de nicotinamide et de streptozotocine (Masiello et coll., Diabetes, 47, 224, 1998). Des prises de sang régulières effectuées sur la veine caudale des rats ont permis d'évaluer par méthode radio-immunologique (Herbert et coll., J. Clin. Endocr., 25, 1375, 1965) le taux d'insuline plasmatique, 15 heures après l'injection du produit qui avait lieu à 17 h 30. Sur ces mêmes prélèvements, le taux plasmatique de glucose a été dosé par méthode enzymatique (Trinder P., J. Clin. Pathol. 22, 158, 1969).

Les résultats obtenus sont rapportés sur la figure 6.

On observe que l'administration quotidienne de 4-hydroxyisoleucine a pour effet d'abaisser significativement ($p < 0,05$) l'insulinémie des animaux traités.

De plus, après l'arrêt du traitement, on peut constater que l'insuline plasmatique s'élève à nouveau pour rejoindre des valeurs proches de celles observées avant le traitement. Dans ces conditions, une légère diminution de la glycémie a été observée en fin de traitement.

L'abaissement de l'insulinémie observée chez le rat après un traitement chronique par la 4-hydroxyisoleucine confirme *in vivo* les effets insulino-mimétiques et/ou insulino-sensibilisateurs observés lors des expériences *in*

EXEMPLE 5 : Comparaison des effets de l'insuline et de ceux de la 4-OH-Ile sur l'activité PI 3-kinase du muscle et du foie prélevés chez le rat diabétique de type 2 (Masiello et coll., Diabetes 47, 224, 1998)

Les résultats en histogrammes sont reportés sur les figures 7 et 8. On note que, si l'insuline active la PI 3-kinase hépatique (figure 7) et musculaire (figure 8), il en est de même pour la 4-OH-Ile. La 4-OH-Ile dans cette situation pathologique induit le même effet que l'insuline avec la même intensité.

De plus, on constate que la 4-OH-Ile stimule significativement la voie IRS-1/PI 3-kinase plus nettement dans le muscle ($p < 0,01$) que dans le foie ($p < 0,05$).

EXEMPLE 6

Lors de l'administration chronique pendant 4 semaines de la 4-OH-Ile (50 mg/kg par voie intrapéritonéale) chez le rat Zucker obèse (*fa/fa*), l'activité PI 3-kinase du foie a été mesurée en fin de traitement. Les résultats en histogrammes sont reportés sur la figure 9. Ils montrent que l'activité basale de la PI 3-kinase (animaux sacrifiés 17 heures après la dernière administration de 4-OH-Ile) est augmentée chez les animaux traités.

EXEMPLE 7

La 4-OH-Ile active la PI 3-kinase associée au récepteur de l'insuline mais pas celle associée au récepteur PDGF (Platelet Derived Growth Factor).

Les activités PI 3-kinase du récepteur PDGF et du récepteur-insuline en présence ou en l'absence de 4-OH-Ile (18 mg/kg I.P.) ont été comparées suivant le protocole déjà décrit.

Les résultats en histogrammes sont reportés sur la figure 10: ils démontrent clairement la spécificité de la voie d'action de la 4-OH-Ile au niveau du

foie de rat, c'est-à-dire que l'activité de la PI 3-kinase associée au récepteur-insuline est la seule augmentée ($p < 0,05$).

EXEMPLE 8 : Effet de la 4-OH-Ile sur l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur-insuline

5 Dans le but de mieux situer le site d'action de la 4-OH-Ile, son impact sur l'activité phosphatase a été étudié. L'activité phosphatase associée à IRS-1 a été mesurée.

La figure 11 montre que la 4-OH-Ile (200 $\mu\text{mol/l}$) inhibe significativement ($p < 0,05$) cette activité au niveau du foie de rat normal.

10 EXEMPLE 9

Un médicament selon l'invention est particulièrement adapté au traitement symptomatique des états d'insulino-résistance, notamment des états d'insulino-résistance avec obésité. Il peut être préparé à partir d'un acide aminé mono- ou polyhydroxylé et/ou ses formes lactoniques à l'aide 15 de toute technique appropriée connue de l'homme du métier. Il peut être notamment réalisé à partir de 4-hydroxyisoleucine. Ce produit étant hydrosoluble, un tel médicament peut être aisément réalisé sous forme de solution (dans du sérum physiologique par exemple), ou sous forme galénique solide telle que comprimé ou gélule. Les pathologies visées étant chroniques, l'administration par voie orale apparaît plus adaptée. De tels 20 médicaments peuvent ainsi être aisément administrés à des posologies pluri-quotidiennes, adaptées au cas particulier du patient concerné, par exemple de l'ordre de 2 à 3 prises par jour. Un médicament selon l'invention peut également comprendre de l'insuline.

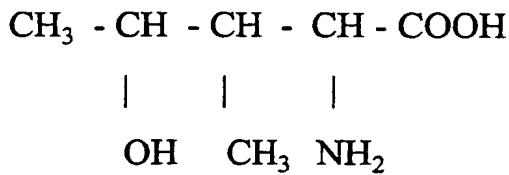
REVENDICATIONS

1) Utilisation d'un composé choisi parmi le groupe constitué par les acides aminés mono-hydroxylés, les acides aminés poly-hydroxylés, et les 5 formes lactoniques de ces acides, pour la fabrication d'un médicament à effets insulino-mimétiques et/ou insulino-sensibilisateurs.

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné à exercer un effet insulino-mimétique et/ou insulino-sensibilisateur au niveau des tissus périphériques cibles de 10 l'insuline.

3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit composé diminue l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur de l'insuline, et/ou stimule l'activité PI 3-kinase sur IRS-1 et/ou IRS-2.

15 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé est la 4-hydroxyisoleucine de formule



20 et/ou la forme lactonique de cet acide aminé.

5) Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la 4-hydroxyisoleucine se présente sous la forme de son isomère 2S, 3R, 4S ou de la lactone correspondante.

25 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des insulino-résistances.

7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'un médicament destiné à lutter contre les syndromes liés à l'insulino-résistance.

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour 5 la fabrication d'un médicament contre les hyperinsulinémies.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament contre l'insulino-résistance liée au vieillissement.

10) Utilisation l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la 10 fabrication d'un médicament contre les affections liées à l'obésité.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber la prolifération de lignées cellulaires associées au risque d'apparition de cancers.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour 15 la fabrication d'un médicament destiné à la prévention des insulino-résistances.

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, et 12, pour la fabrication d'un médicament destiné à diminuer le besoin en insuline exogène.

20 14) Composition ou kit pharmaceutique comprenant à la fois de l'insuline et un composé choisi parmi le groupe constitué par les acides aminés mono-hydroxylés, les acides aminés poly-hydroxylés, et les formes lactoniques de ces acides.

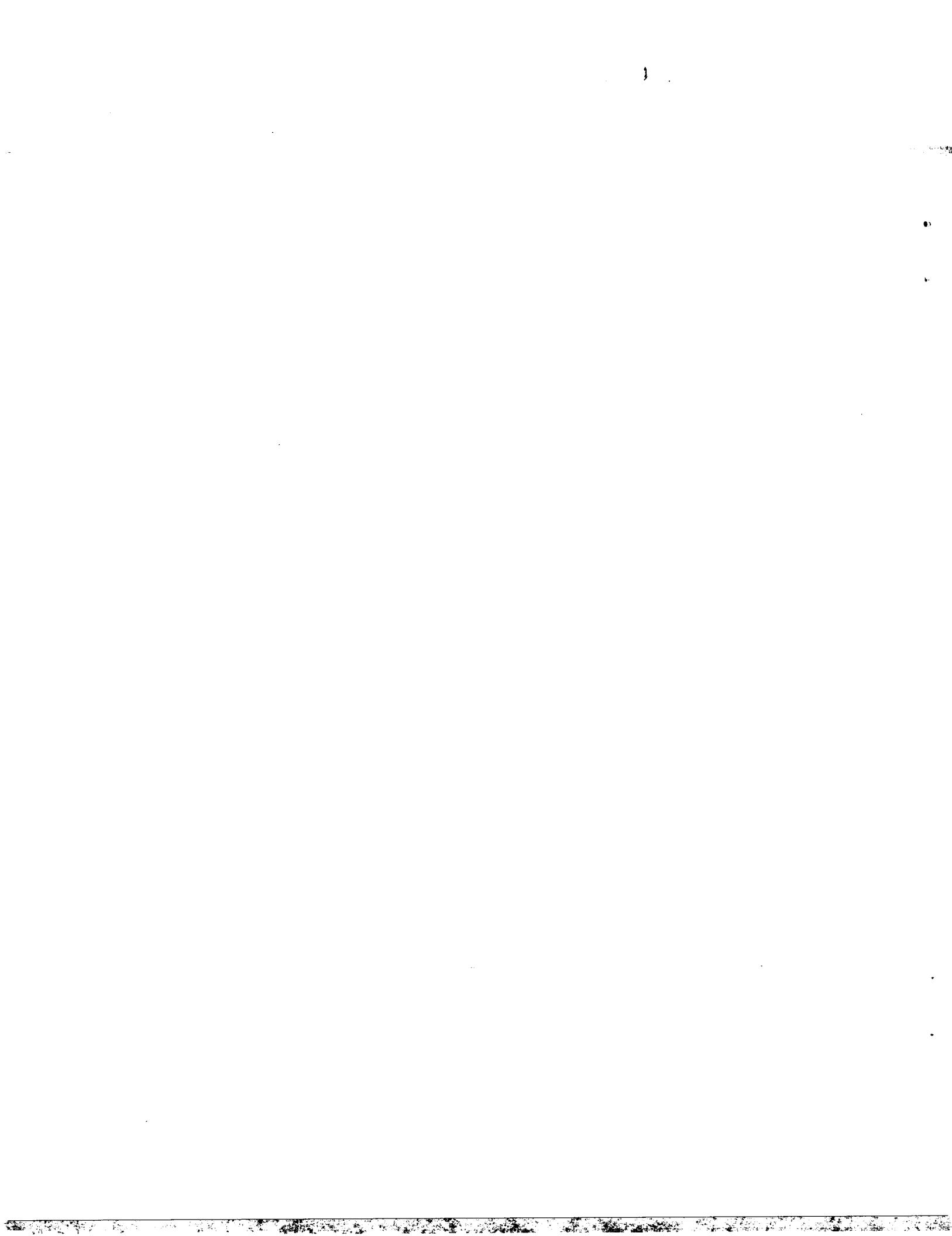
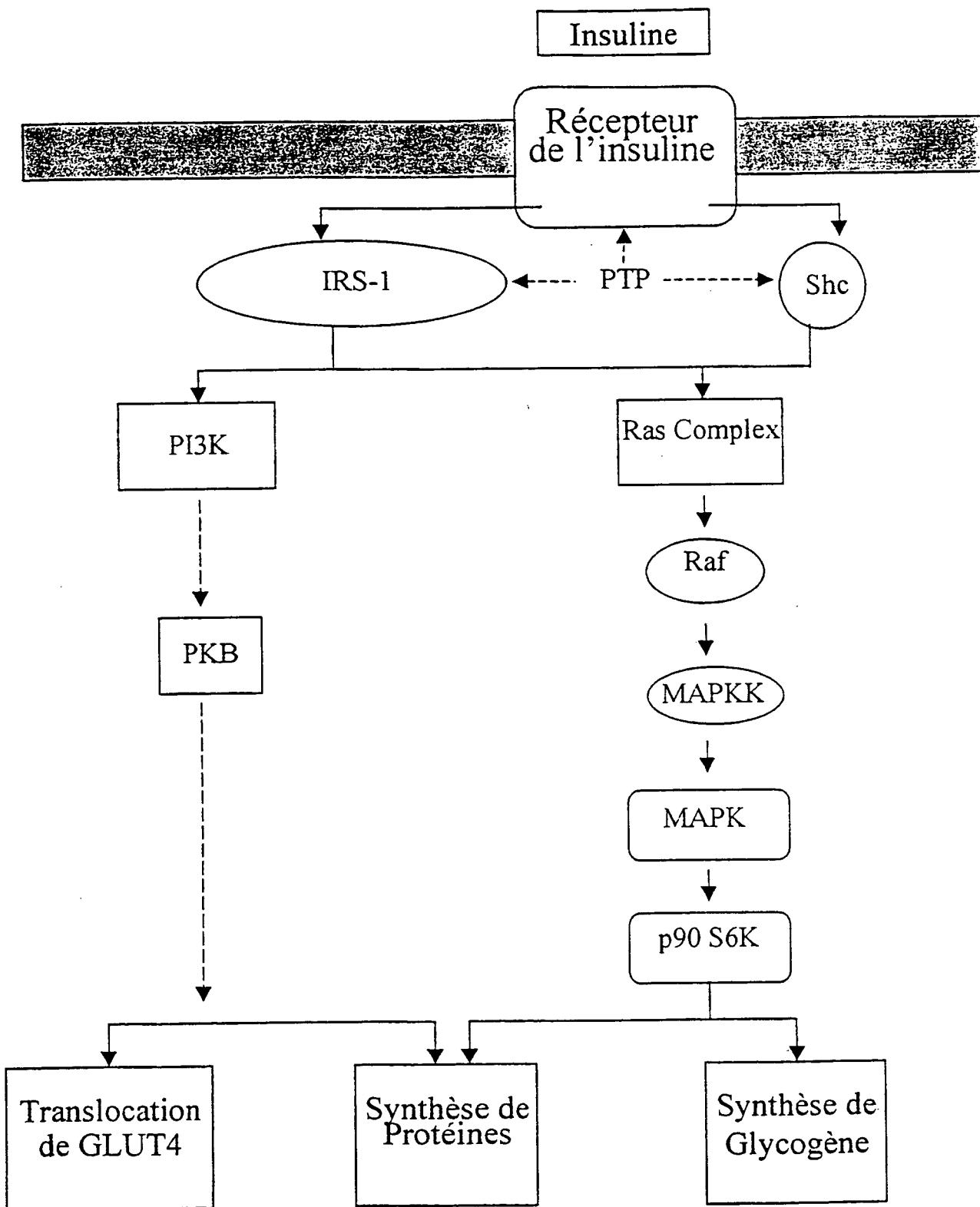


Figure 1



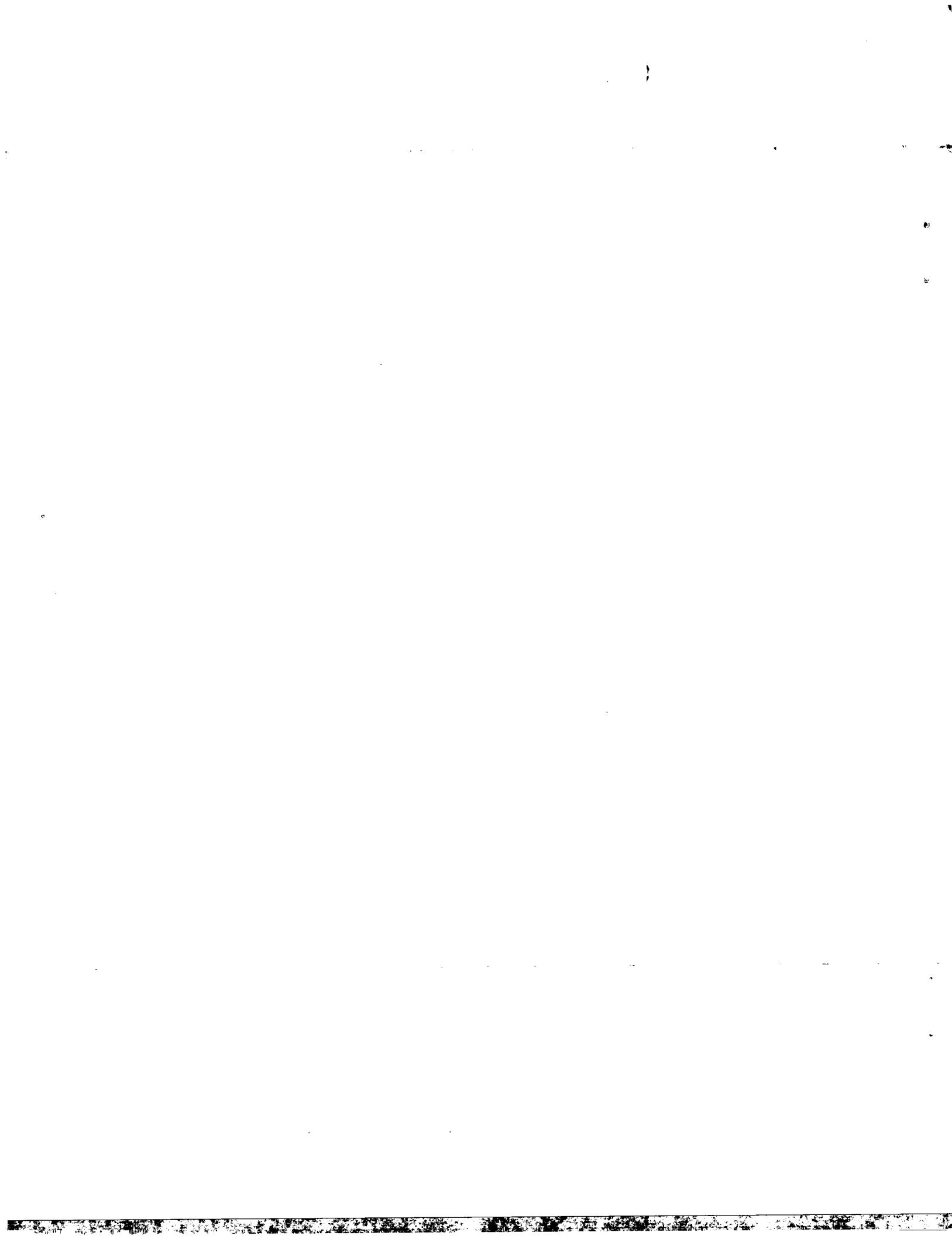
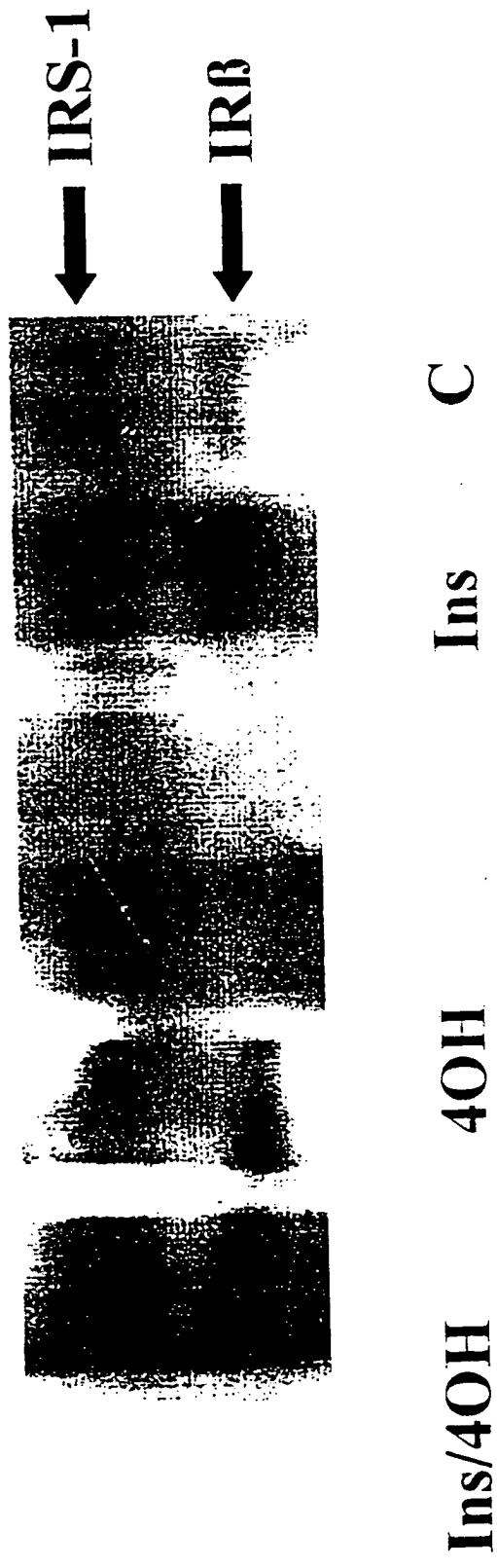


Figure 2

Blot : α PY20



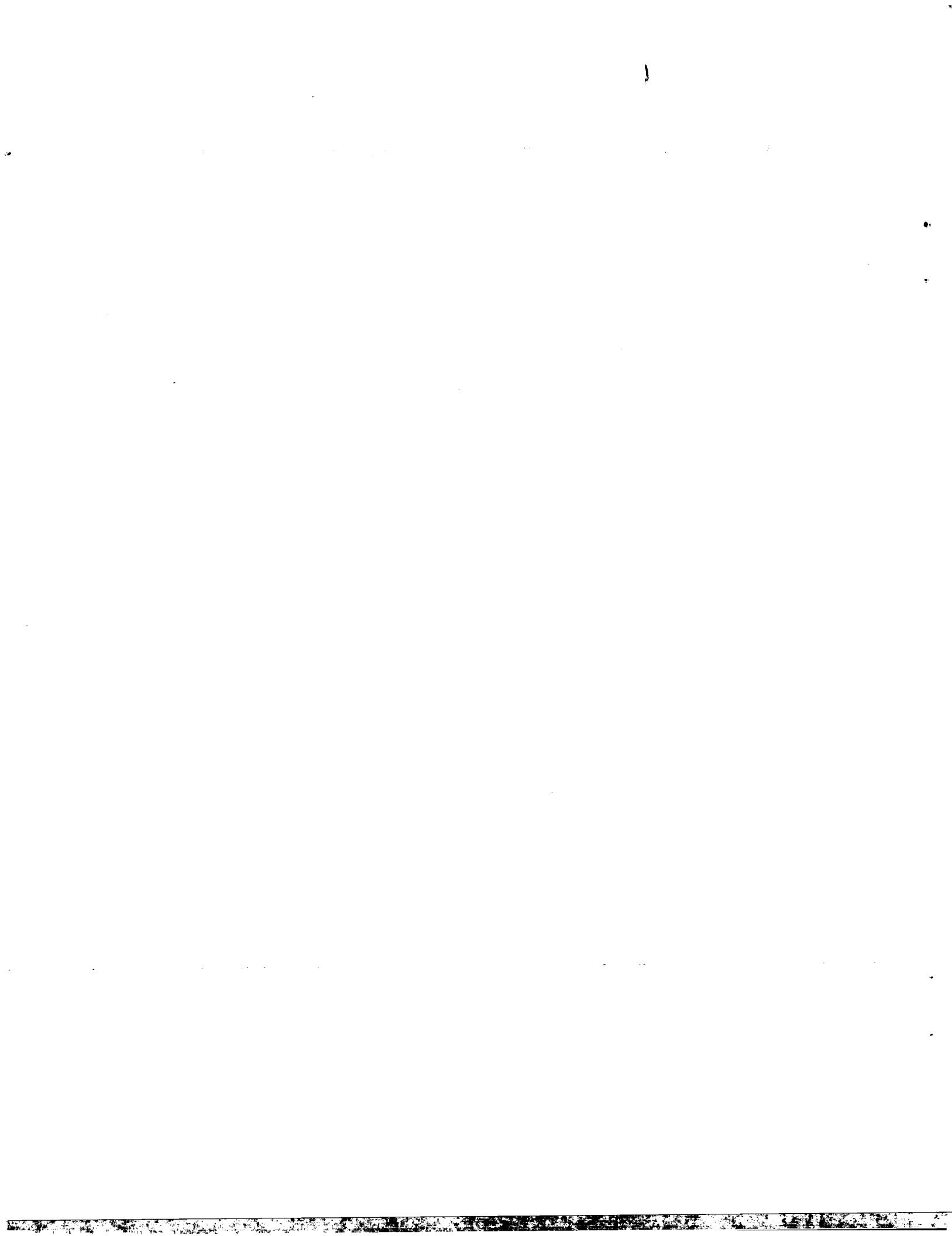
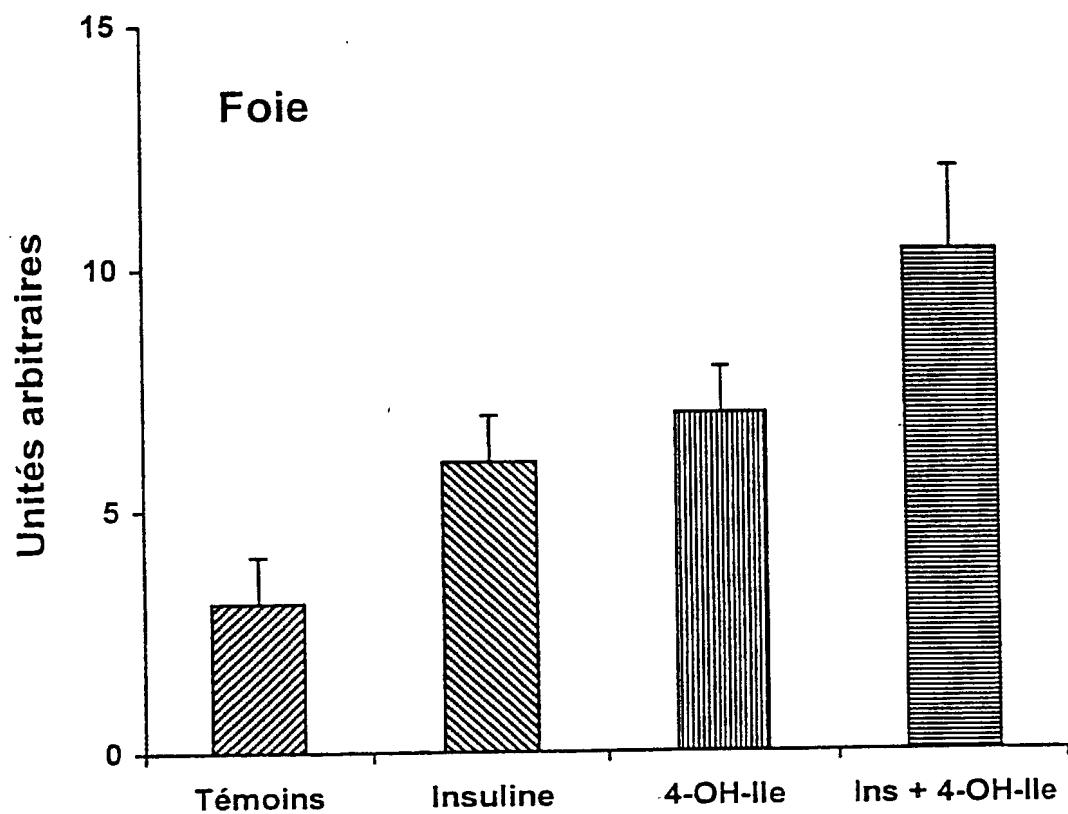


Figure 3

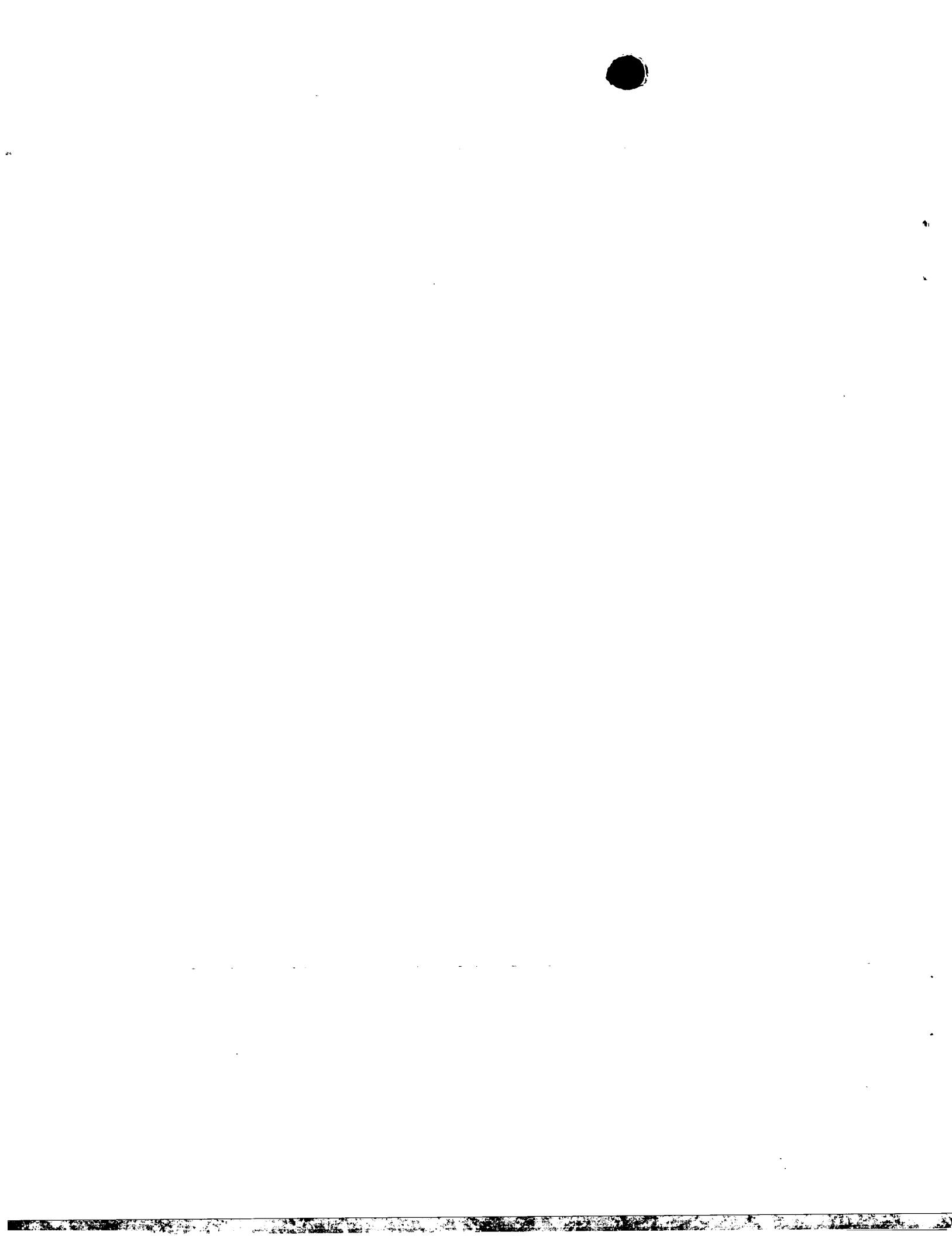


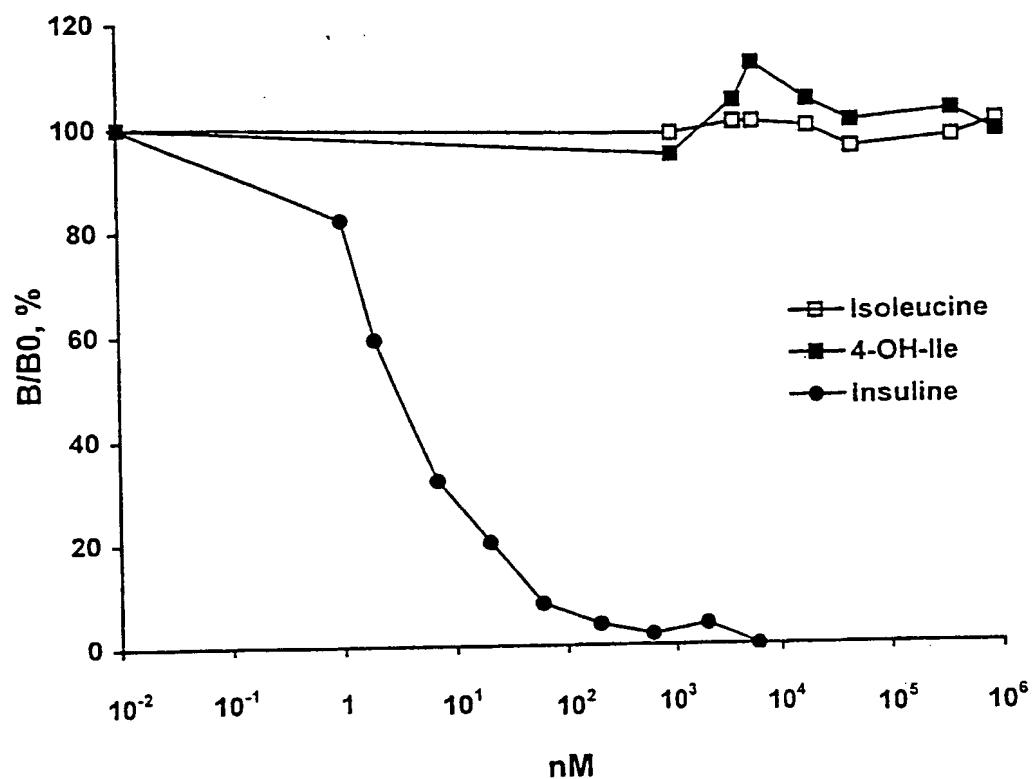
Figure 4

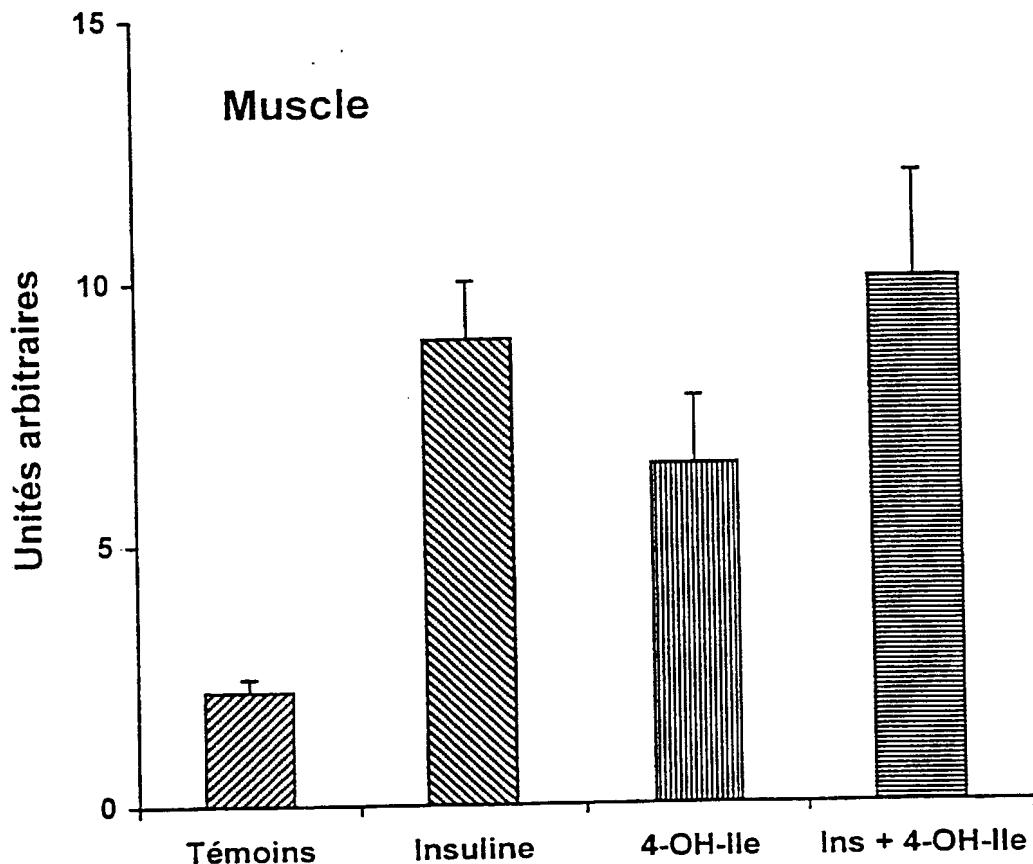
Figure 5



FIGURE 6

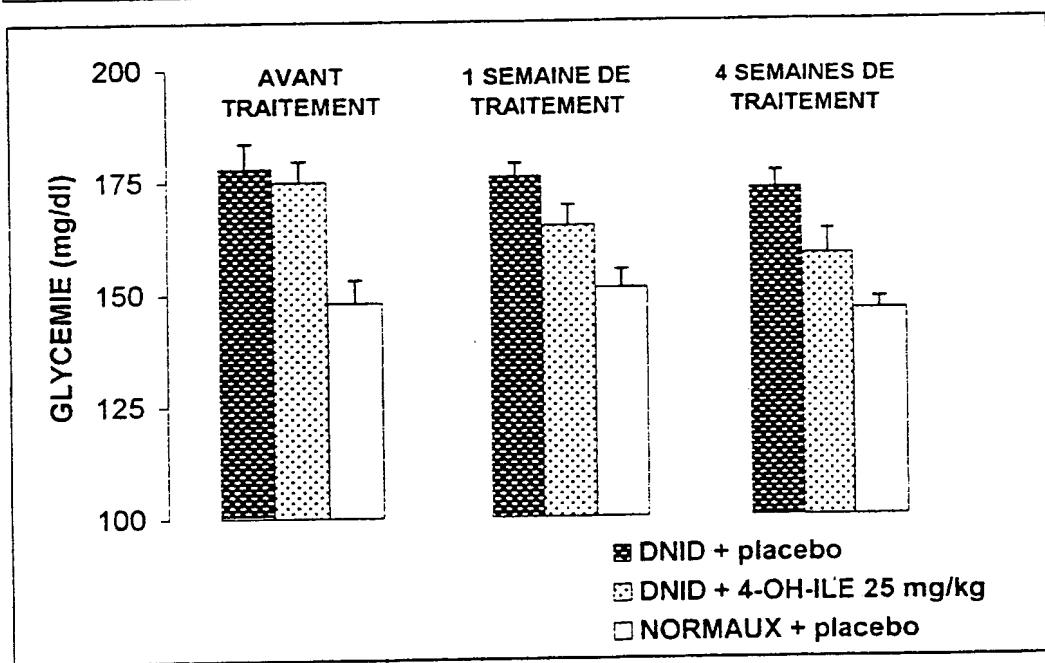
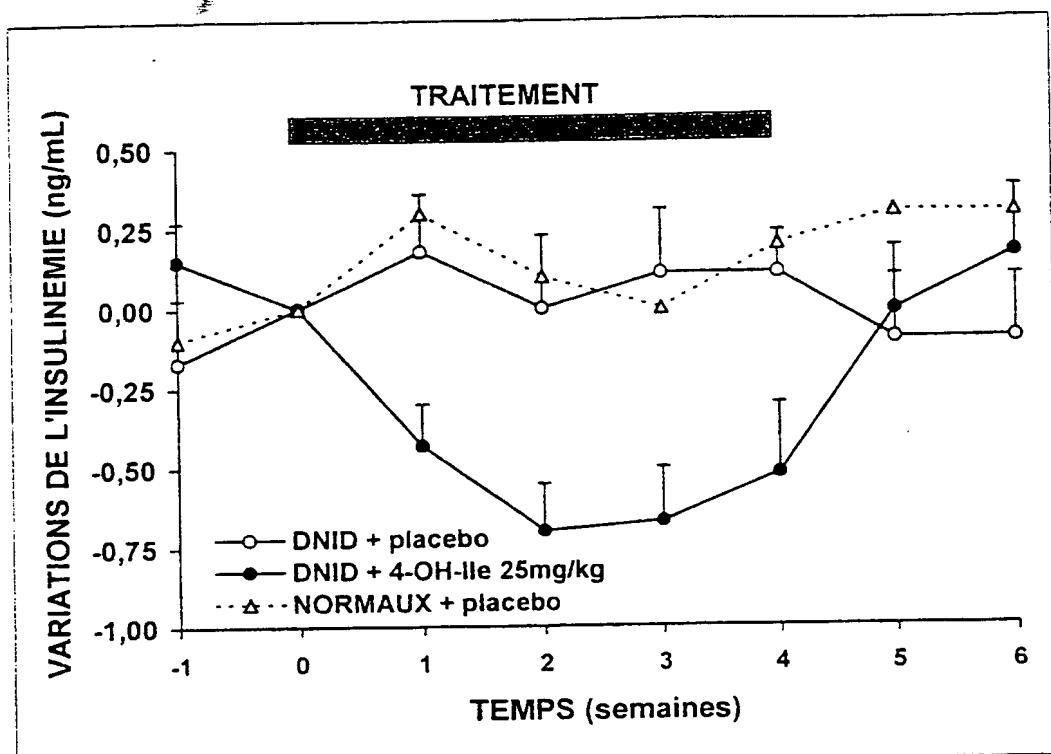




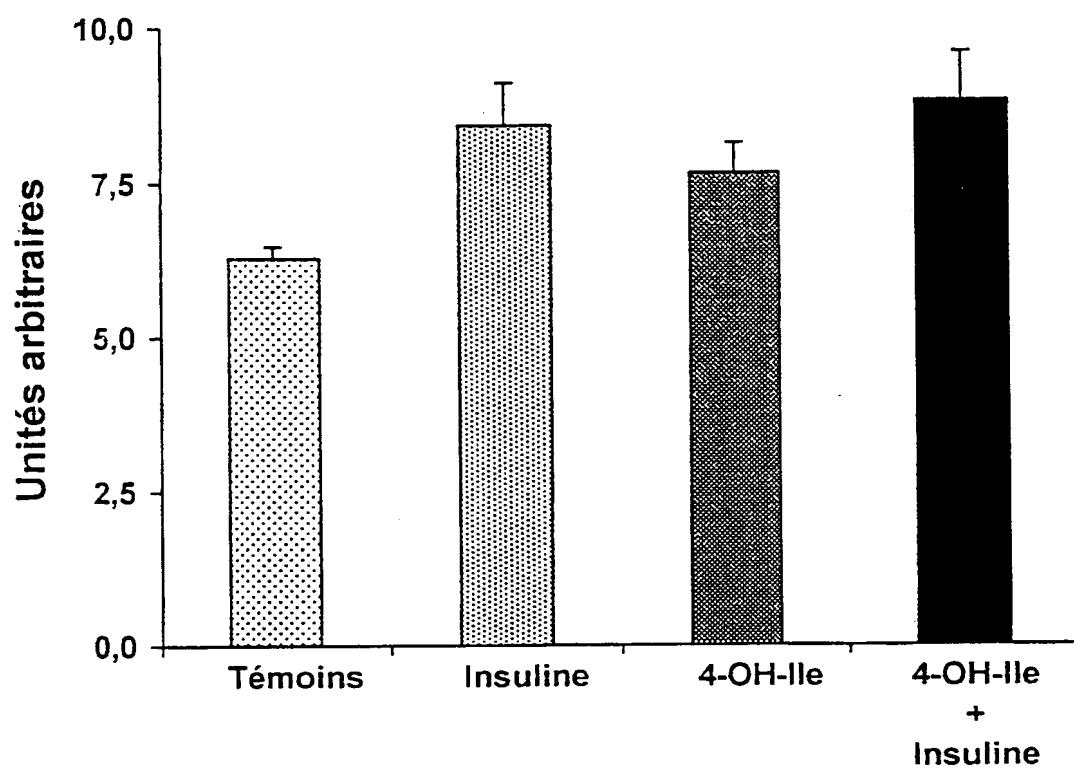
Figure 7



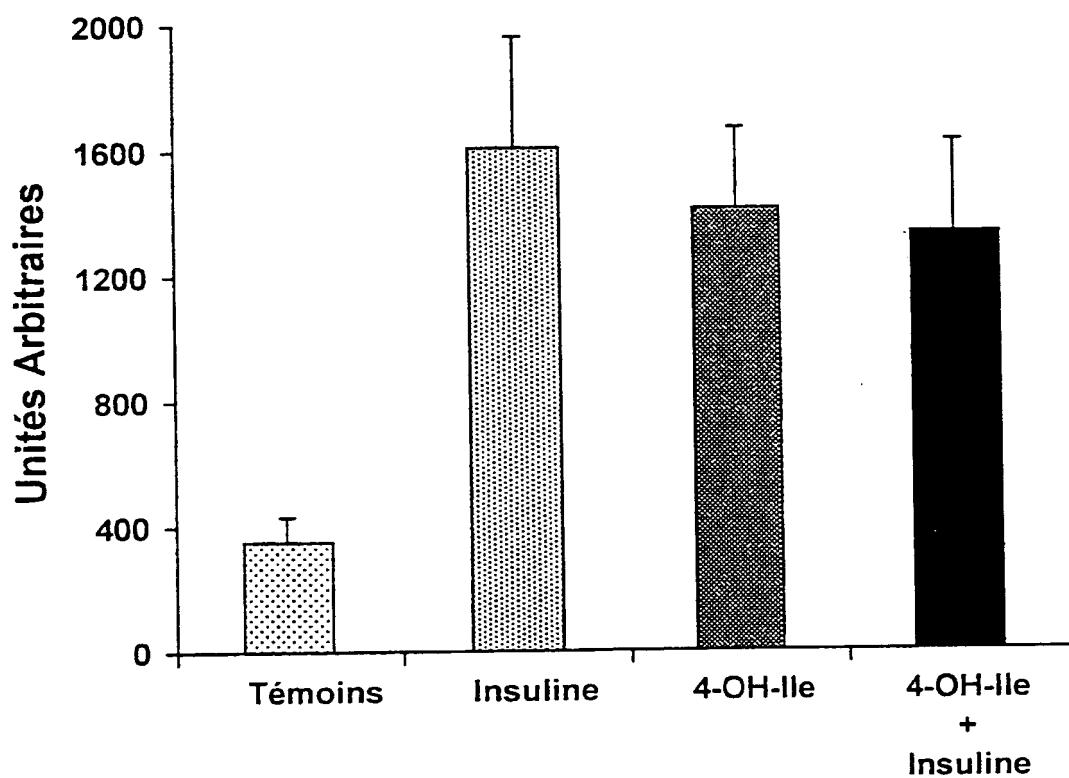
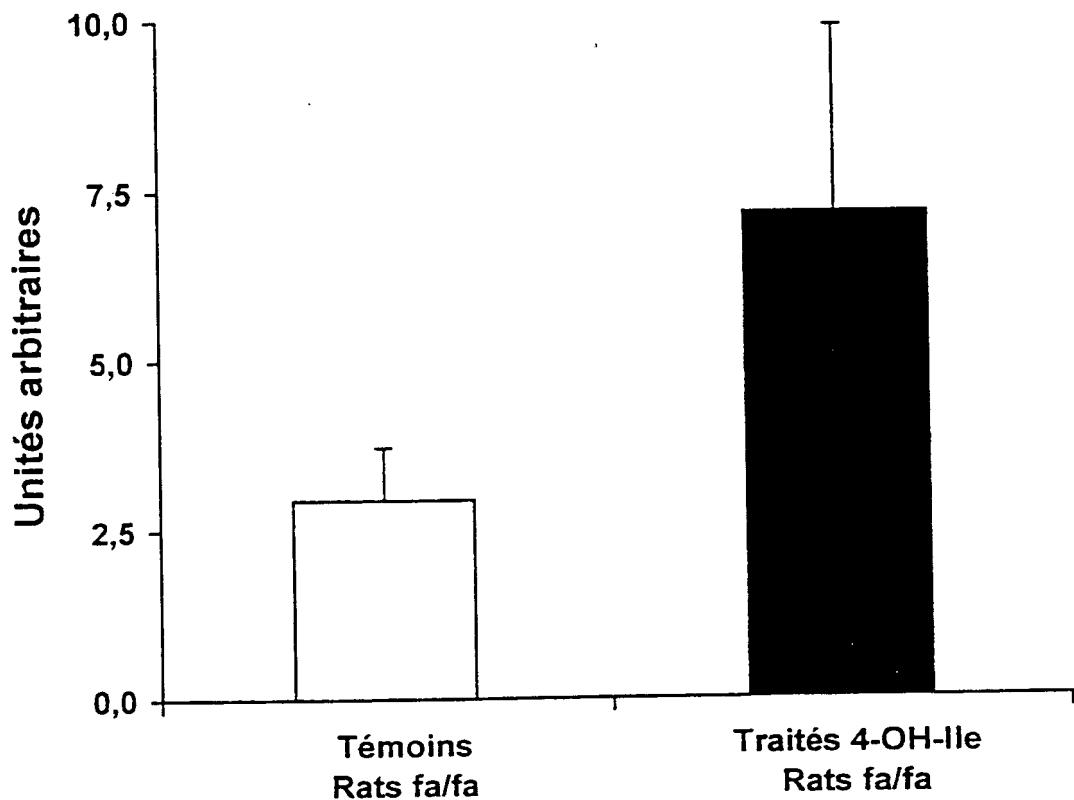
Figure 8



Figure 9

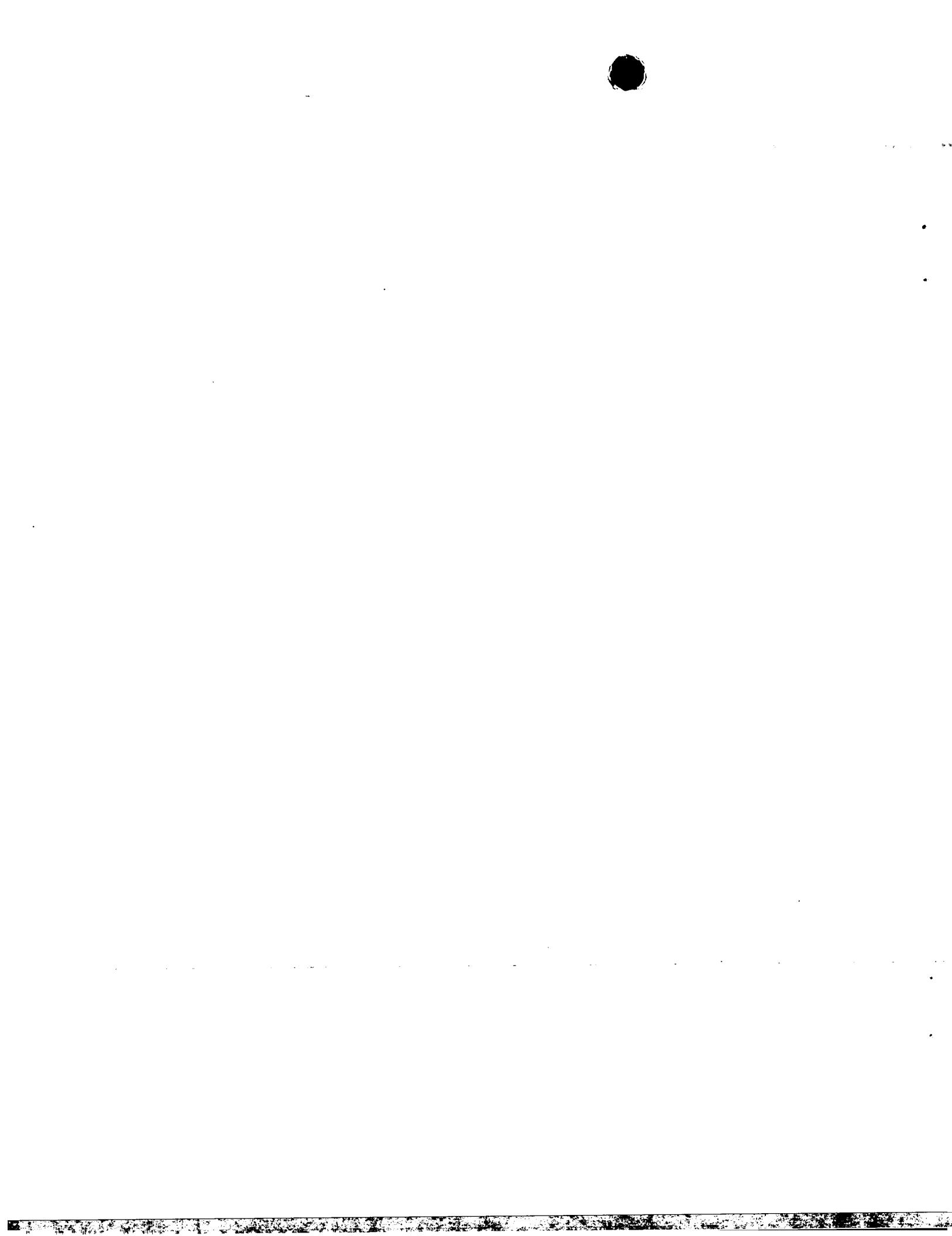


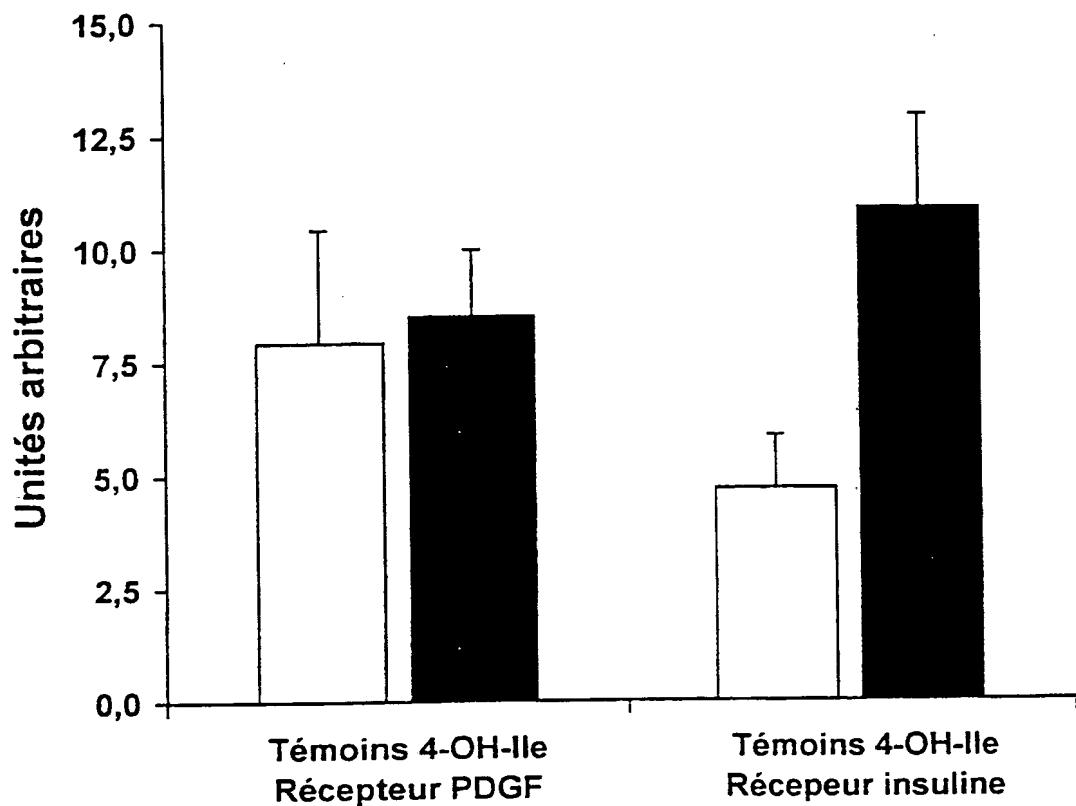
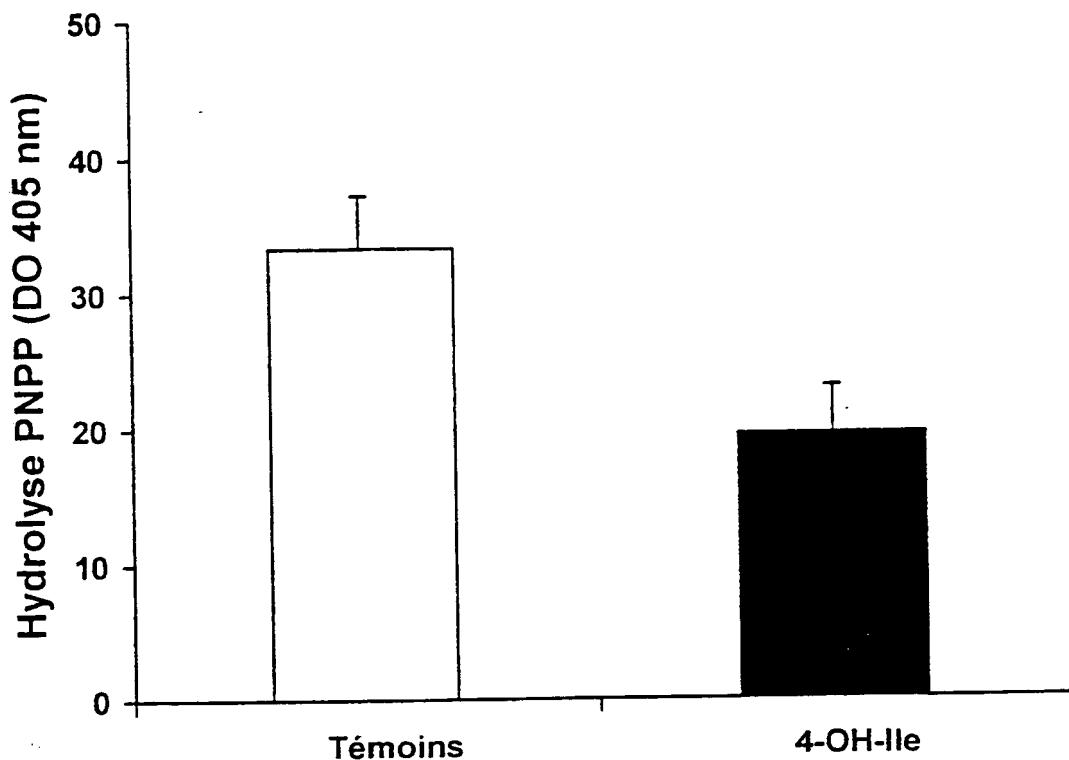
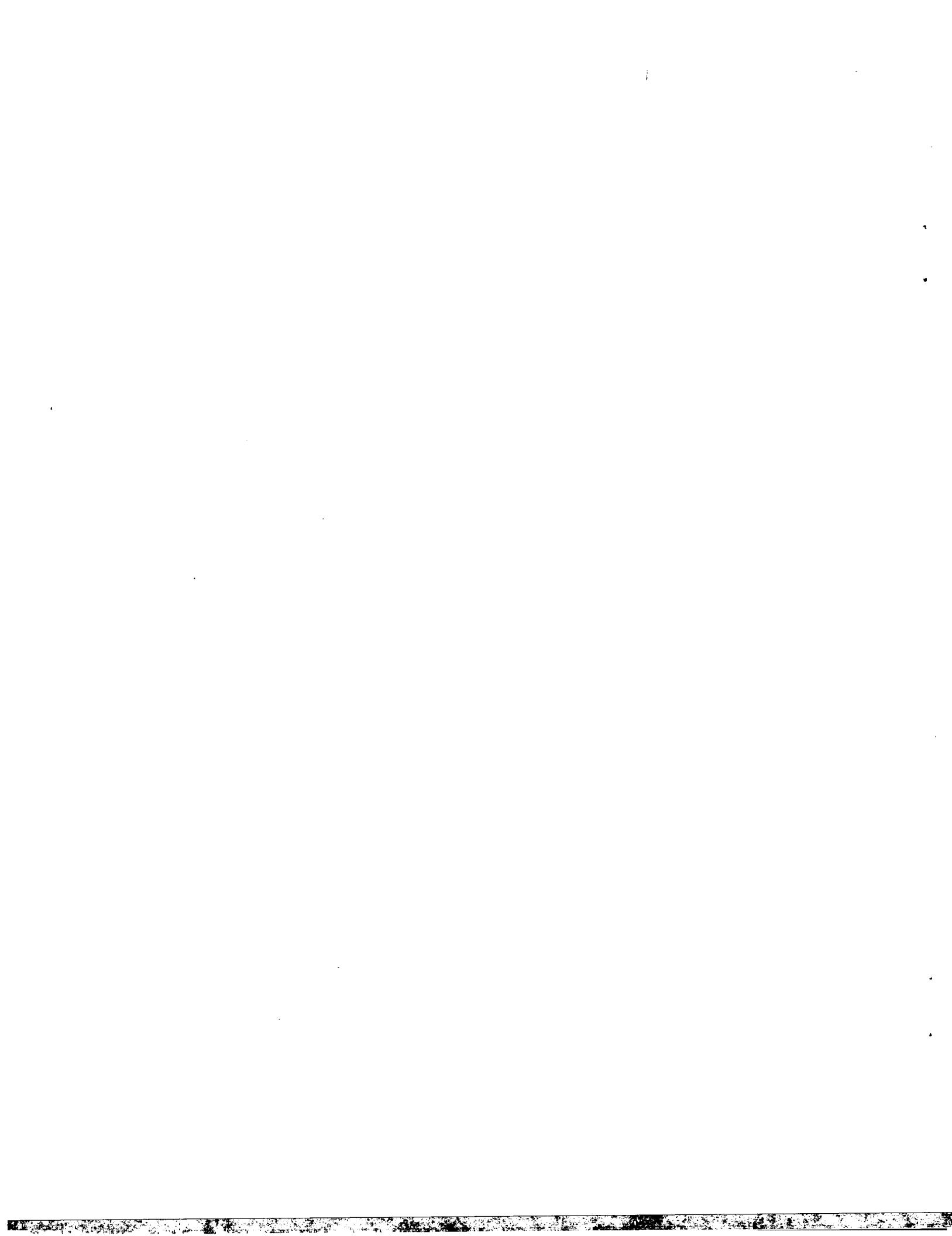
Figure 10



Figure 11

pNPP : *p*-nitrophenyl phosphate



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/198 A61P5/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 745 718 A (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 September 1997 (1997-09-12) cited in the application page 1, line 23,24 figure 2 claims ---	1-10,12, 13
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 March 1994 (1994-03-11) cited in the application page 1, line 27 claims ---	14
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 March 1994 (1994-03-11) cited in the application page 1, line 27 claims ---	1-10,12, 13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E° earlier document but published on or after the international filing date
- L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

°T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

°X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

°Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2000

Date of mailing of the international search report

15/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02361

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BROCA, C. (1) ET AL: "Intracellular signalling and 4-hydroxyisoleucine insulinotropic effect." DIABETOLOGIA, (AUG., 1999) VOL. 42, NO. SUPPL. 1, PP. A129. MEETING INFO.: 35TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BRUSSELS, BELGIUM SEPTEMBER 28-OCTOBER 2, 1999 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000910386 abstract ---	1-10,12, 13
T	BROCA, CHRISTOPHE (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine: Experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, (OCT., 1999) VOL. 277, NO. 4 PART 1, PP. E617-E623., XP000908984 the whole document ---	1-10,12, 13
X	BROCA, C. (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A239. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000908999 abstract ---	1-10,12, 13
A	RICORT J M ET AL: "Alterations in insulin signalling pathway induced by prolonged insulin treatment of 3T3-L1 adipocytes." DIABETOLOGIA, (1995 OCT) 38 (10) 1148-56., XP000909007 the whole document ---	1-12
A	WO 98 32017 A (TERRAPIN TECH INC) 23 July 1998 (1998-07-23) the whole document ---	3
A	WO 98 21592 A (RONDINONE CHRISTINA M ;SMITH ULF (SE); RECEPTRON CORP (US)) 22 May 1998 (1998-05-22) claims ---	3
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02361

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WITHERS DJ ET AL: "Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice" NATURE, GB, MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON, vol. 391, no. 6670, 26 February 1998 (1998-02-26), pages 900-904, XP002119312 ISSN: 0028-0836 the whole document -----	3
A	WO 96 18313 A (UNIV NOTTINGHAM ;GREENHAFF PAUL LEONARD (GB); GREEN ALLISON LESLEY) 20 June 1996 (1996-06-20) page 8, line 5-11 page 22, line 7-18 claims 23,24 -----	14
A	US 5 591 709 A (LINDENBAUM ELLA) 7 January 1997 (1997-01-07) claims 2,21 -----	14

Continuation of Box I.2

The definition "insulin-analog and/or insulin sensitizing" mentioned in Claims 1 and 2 does not define the diseases for which the composition are intended. Likewise, the definition "characterised in that the compound reduces the phosphatase activity associated with the path signalling the insulin receptor and/or stimulates the PI-3 kinase and/or IRS-2 activity does not define the diseases for which the compositions are intended.

In the present context, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention is so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole claimed spectrum. Consequently, the search was limited to those parts of the claims which are supported and disclosed, that is the parts concerning monohydroxylated amino acid, the polyhydroxylated amino acids, for the treatment of diseases mentioned in Claims 6-13.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the line of conduct adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination on a subject in respect of which no search has been carried out. This attitude will remain unchanged, notwithstanding whether the claims have been modified or not, either after the search report has been received, or during any procedure under Chapter II.

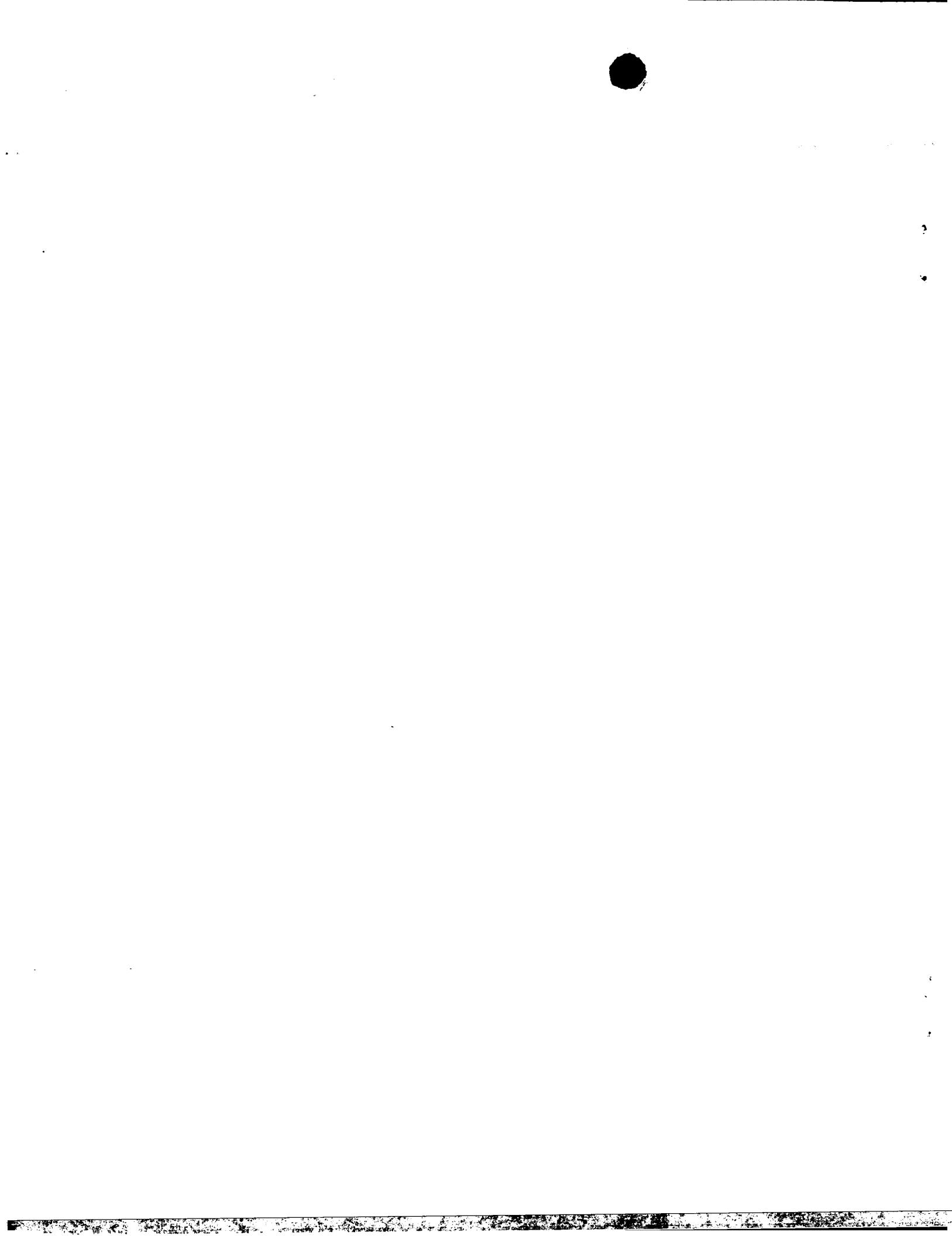
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 00/02361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2745718 A	12-09-1997	AU 2031997 A WO 9732577 A		22-09-1997 12-09-1997
FR 2695317 A	11-03-1994	AT 164064 T CA 2105502 A DE 69317494 D DE 69317494 T DK 587476 T EP 0587476 A ES 2116421 T JP 2655044 B JP 6157302 A US 5470879 A		15-04-1998 08-03-1994 23-04-1998 05-11-1998 07-12-1998 16-03-1994 16-07-1998 17-09-1997 03-06-1994 28-11-1995
WO 9832017 A	23-07-1998	US 5851988 A US 5830918 A AU 6026698 A EP 0960335 A		22-12-1998 03-11-1998 07-08-1998 01-12-1999
WO 9821592 A	22-05-1998	AU 7181198 A		03-06-1998
WO 9618313 A	20-06-1996	AT 194462 T AU 4185696 A CA 2208047 A DE 69518008 D EP 0798971 A US 5968900 A		15-07-2000 03-07-1996 20-06-1996 17-08-2000 08-10-1997 19-10-1999
US 5591709 A	07-01-1997	US 5461030 A AT 186840 T AU 670413 B AU 2587992 A BR 9206433 A CA 2116549 A DE 69230344 D DE 69230344 T EP 0650366 A FI 940932 A HU 67319 A JP 6510453 T NO 940406 A WO 9304691 A		24-10-1995 15-12-1999 18-07-1996 05-04-1993 27-09-1994 18-03-1993 30-12-1999 13-04-2000 03-05-1995 28-02-1994 28-03-1995 24-11-1994 28-03-1994 18-03-1993



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

FR 00/02361

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/198 A61P5/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 745 718 A (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 septembre 1997 (1997-09-12) cité dans la demande page 1, ligne 23,24 figure 2 revendications	1-10,12, 13
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 mars 1994 (1994-03-11) cité dans la demande page 1, ligne 27 revendications	14
X	-----	1-10,12, 13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl

E-mail: epo@epo.org

Fonctionnaire autorisé

Veronese, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

FR 00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BROCA, C. (1) ET AL: "Intracellular signalling and 4-hydroxyisoleucine insulinotropic effect." DIABETOLOGIA, (AUG., 1999) VOL. 42, NO. SUPPL. 1, PP. A129. MEETING INFO.: 35TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BRUSSELS, BELGIUM SEPTEMBER 28-OCTOBER 2, 1999 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000910386 abrégé ---	1-10, 12, 13
T	BROCA, CHRISTOPHE (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine: Experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, (OCT., 1999) VOL. 277, NO. 4 PART 1, PP. E617-E623., XP000908984 Le document en entier ---	1-10, 12, 13
X	BROCA, C. (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A239. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000908999 abrégé ---	1-10, 12, 13
A	RICORT J M ET AL: "Alterations in insulin signalling pathway induced by prolonged insulin treatment of 3T3-L1 adipocytes." DIABETOLOGIA, (1995 OCT) 38 (10) 1148-56., XP000909007 Le document en entier ---	1-12
A	WO 98 32017 A (TERRAPIN TECH INC) 23 juillet 1998 (1998-07-23) Le document en entier ---	3
A	WO 98 21592 A (RONDINONE CHRISTINA M ; SMITH ULF (SE); RECEPTRON CORP (US)) 22 mai 1998 (1998-05-22) revendications ---	3
	-/-	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. à Internationale No

FR 00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WITHERS DJ ET AL: "Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice" NATURE, GB, MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON, vol. 391, no. 6670, 26 février 1998 (1998-02-26), pages 900-904, XP002119312 ISSN: 0028-0836 1e document en entier ---	3
A	WO 96 18313 A (UNIV NOTTINGHAM ; GREENHAFF PAUL LEONARD (GB); GREEN ALLISON LESLEY) 20 juin 1996 (1996-06-20) page 8, ligne 5-11 page 22, ligne 7-18 revendications 23,24 ----	14
A	US 5 591 709 A (LINDENBAUM ELLA) 7 janvier 1997 (1997-01-07) revendications 2,21 -----	14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No. PCT/FR 00 A2361

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La définition "effet insulino-mimétiques et /ou insulino-sensibilisateurs" présente dans la revendication 1 et 2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées. Aussi la définition "caractérisée en ce que l'édit composé diminue l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur de l'insuline, et /ou stimule l'activité PI 3-kinase sur IRS-1 et/ou IRS-2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées.

Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux acides aminés monohydroxylés, les acides aminés poly-hydroxylés, pour le traitement des maladies mentionnées dans les revendications 6-13.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Document Internationale No

FR 00/02361

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2745718 A	12-09-1997	AU 2031997 A WO 9732577 A	22-09-1997 12-09-1997
FR 2695317 A	11-03-1994	AT 164064 T CA 2105502 A DE 69317494 D DE 69317494 T DK 587476 T EP 0587476 A ES 2116421 T JP 2655044 B JP 6157302 A US 5470879 A	15-04-1998 08-03-1994 23-04-1998 05-11-1998 07-12-1998 16-03-1994 16-07-1998 17-09-1997 03-06-1994 28-11-1995
WO 9832017 A	23-07-1998	US 5851988 A US 5830918 A AU 6026698 A EP 0960335 A	22-12-1998 03-11-1998 07-08-1998 01-12-1999
WO 9821592 A	22-05-1998	AU 7181198 A	03-06-1998
WO 9618313 A	20-06-1996	AT 194462 T AU 4185696 A CA 2208047 A DE 69518008 D EP 0798971 A US 5968900 A	15-07-2000 03-07-1996 20-06-1996 17-08-2000 08-10-1997 19-10-1999
US 5591709 A	07-01-1997	US 5461030 A AT 186840 T AU 670413 B AU 2587992 A BR 9206433 A CA 2116549 A DE 69230344 D DE 69230344 T EP 0650366 A FI 940932 A HU 67319 A JP 6510453 T NO 940406 A WO 9304691 A	24-10-1995 15-12-1999 18-07-1996 05-04-1993 27-09-1994 18-03-1993 30-12-1999 13-04-2000 03-05-1995 28-02-1994 28-03-1995 24-11-1994 28-03-1994 18-03-1993



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire FP/VB 59862	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02361	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 23/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (<i>jour/mois/année</i>)) 27/08/1999
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(CNRS)		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
 - la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
 - contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

- 2. **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).
- 3. **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégué,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégué est la Figure n°

- suggérée par le déposant.
- parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.



SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210**Suite du cadre I.2**

La définition "effet insulino-mimétiques et /ou insulino-sensibilisateurs" présente dans la revendication 1 et 2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées. Aussi la définition "caractérisée en ce que l'édit composé diminue l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur de l'insuline, et /ou stimule l'activité PI 3-kinase sur IRS-1 et/ou IRS-2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées.

Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux acide aminé monohydroxylé, les acides aminé poly-hydroxylé, pour le traitement des maladies mentionnées dans les revendications 6-13.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

P 00/02361

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/198 A61P5/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 745 718 A (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 septembre 1997 (1997-09-12) cité dans la demande page 1, ligne 23,24 figure 2 revendications ---	1-10,12, 13
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 mars 1994 (1994-03-11) cité dans la demande page 1, ligne 27 revendications ---	14
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 mars 1994 (1994-03-11) cité dans la demande page 1, ligne 27 revendications ---	1-10,12, 13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 décembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
T. +31 70 340 2040 T. +31 651

Fonctionnaire autorisé



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BROCA, C. (1) ET AL: "Intracellular signalling and 4-hydroxyisoleucine insulinotropic effect." DIABETOLOGIA, (AUG., 1999) VOL. 42, NO. SUPPL. 1, PP. A129. MEETING INFO.: 35TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BRUSSELS, BELGIUM SEPTEMBER 28-OCTOBER 2, 1999 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000910386 abrégé ---	1-10,12, 13
T	BROCA, CHRISTOPHE (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine: Experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, (OCT., 1999) VOL. 277, NO. 4 PART 1, PP. E617-E623., XP000908984 le document en entier ---	1-10,12, 13
X	BROCA, C. (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A239. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000908999 abrégé ---	1-10,12, 13
A	RICORT J M ET AL: "Alterations in insulin signalling pathway induced by prolonged insulin treatment of 3T3-L1 adipocytes." DIABETOLOGIA, (1995 OCT) 38 (10) 1148-56., XP000909007 le document en entier ---	1-12
A	WO 98 32017 A (TERRAPIN TECH INC) 23 juillet 1998 (1998-07-23) le document en entier ---	3
A	WO 98 21592 A (RONDINONE CHRISTINA M ; SMITH ULF (SE); RECEPTRON CORP (US)) 22 mai 1998 (1998-05-22) revendications --- -/-	3



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WITHERS DJ ET AL: "Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice" NATURE, GB, MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON, vol. 391, no. 6670, 26 février 1998 (1998-02-26), pages 900-904, XP002119312 ISSN: 0028-0836 le document en entier ----	3
A	WO 96 18313 A (UNIV NOTTINGHAM ;GREENHAFF PAUL LEONARD (GB); GREEN ALLISON LESLEY) 20 juin 1996 (1996-06-20) page 8, ligne 5-11 page 22, ligne 7-18 revendications 23,24 ----	14
A	US 5 591 709 A (LINDENBAUM ELLA) 7 janvier 1997 (1997-01-07) revendications 2,21 -----	14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02361

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2745718	A 12-09-1997	AU 2031997 A WO 9732577 A		22-09-1997 12-09-1997
FR 2695317	A 11-03-1994	AT 164064 T CA 2105502 A DE 69317494 D DE 69317494 T DK 587476 T EP 0587476 A ES 2116421 T JP 2655044 B JP 6157302 A US 5470879 A		15-04-1998 08-03-1994 23-04-1998 05-11-1998 07-12-1998 16-03-1994 16-07-1998 17-09-1997 03-06-1994 28-11-1995
WO 9832017	A 23-07-1998	US 5851988 A US 5830918 A AU 6026698 A EP 0960335 A		22-12-1998 03-11-1998 07-08-1998 01-12-1999
WO 9821592	A 22-05-1998	AU 7181198 A		03-06-1998
WO 9618313	A 20-06-1996	AT 194462 T AU 4185696 A CA 2208047 A DE 69518008 D EP 0798971 A US 5968900 A		15-07-2000 03-07-1996 20-06-1996 17-08-2000 08-10-1997 19-10-1999
US 5591709	A 07-01-1997	US 5461030 A AT 186840 T AU 670413 B AU 2587992 A BR 9206433 A CA 2116549 A DE 69230344 D DE 69230344 T EP 0650366 A FI 940932 A HU 67319 A JP 6510453 T NO 940406 A WO 9304691 A		24-10-1995 15-12-1999 18-07-1996 05-04-1993 27-09-1994 18-03-1993 30-12-1999 13-04-2000 03-05-1995 28-02-1994 28-03-1995 24-11-1994 28-03-1994 18-03-1993



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Destinataire Cabinet ARMENGAUD AINE 3 Avenue Bugeaud F - 75116 Paris FRANCE
--

Date d'expédition <i>(jour/mois/année)</i>	15/12/2000
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FP/VB 59862	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 00/02361	Date du dépôt international <i>(jour/mois/année)</i>
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(CNRS)	23/08/2000

<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.</p> <p>Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 : Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):</p> <p>Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.</p> <p>Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur: (41-22)740.14.35</p> <p>Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), est transmise ci-joint.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés. <input type="checkbox"/> la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé. </p> <p>4. Mesure(s) consécutive(s) : Il est rappelé au déposant ce qui suit:</p> <p>Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.</p> <p>Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).</p> <p>Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.</p>	
--	--

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Joannes Vergoosen



NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renumeroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumerotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le



NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

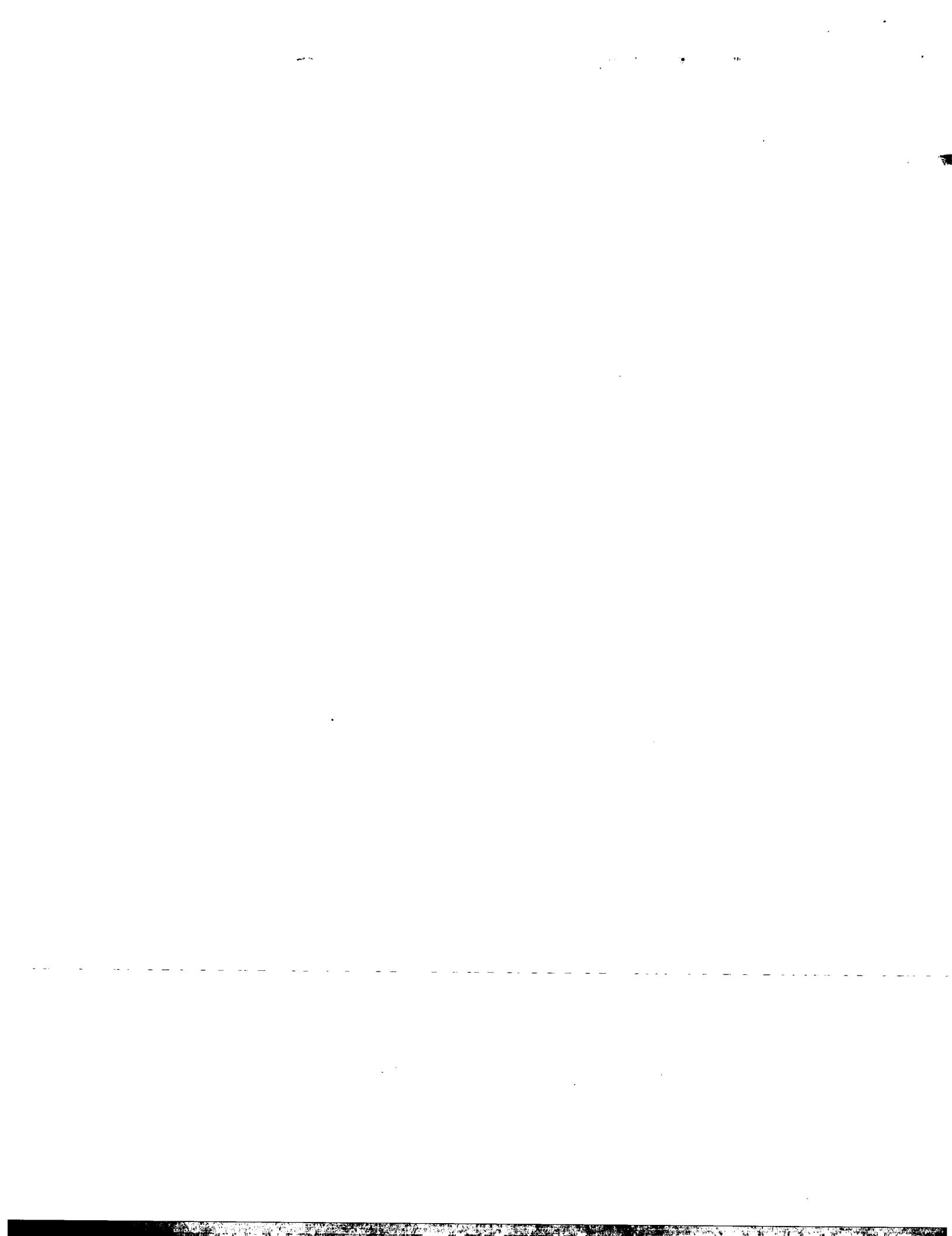
Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire FP/VB 59862	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02361	Date du dépôt international (jour/mois/année) 23/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 27/08/1999
Déposant		
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(CNRS)		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
 - la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
 - contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- suggérée par le déposant.
- parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.



— — — — —

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02361

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/198 A61P5/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 745 718 A (GESTION JOUVENET SOC CIV DE) 12 septembre 1997 (1997-09-12) cité dans la demande page 1, ligne 23,24 figure 2 revendications ---	1-10,12, 13
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 mars 1994 (1994-03-11) cité dans la demande page 1, ligne 27 revendications ---	14
X	FR 2 695 317 A (MONAL LAB) 11 mars 1994 (1994-03-11) cité dans la demande page 1, ligne 27 revendications ---	1-10,12, 13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

8 document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

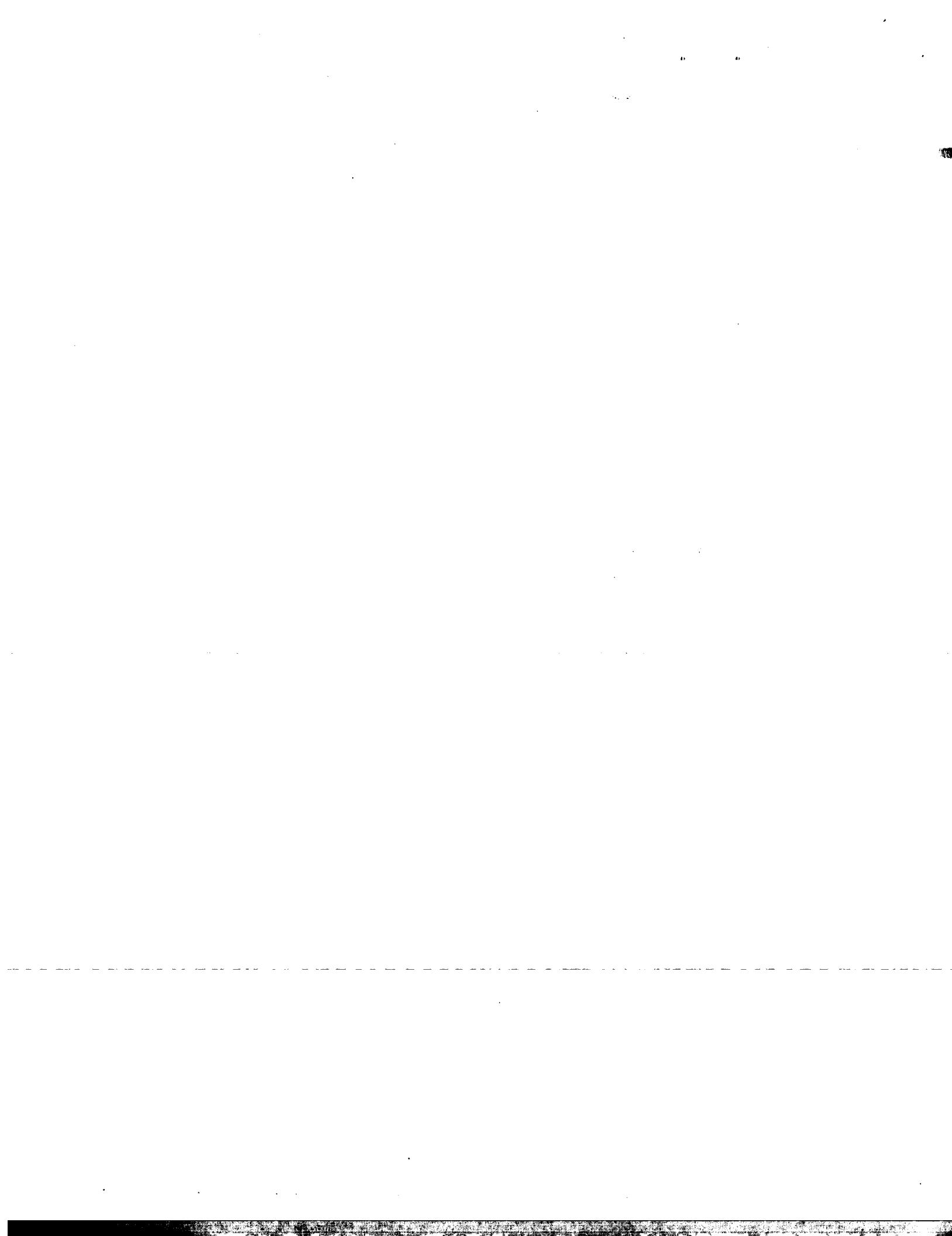
7 décembre 2000

15/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Veronese, A



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/EP 00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BROCA, C. (1) ET AL: "Intracellular signalling and 4-hydroxyisoleucine insulinotropic effect." DIABETOLOGIA, (AUG., 1999) VOL. 42, NO. SUPPL. 1, PP. A129. MEETING INFO.: 35TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BRUSSELS, BELGIUM SEPTEMBER 28-OCTOBER 2, 1999 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000910386 abrégé ---	1-10,12, 13
T	BROCA, CHRISTOPHE (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine: Experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties." AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, (OCT., 1999) VOL. 277, NO. 4 PART 1, PP. E617-E623., XP000908984 le document en entier ---	1-10,12, 13
X	BROCA, C. (1) ET AL: "4-Hydroxyisoleucine improves glucose tolerance in normal and NIDDM animals." DIABETOLOGIA, (AUG., 1998) VOL. 41, NO. SUPPL. 1, PP. A239. MEETING INFO.: 34TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES BARCELONA, SPAIN SEPTEMBER 11, 1998 EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES., XP000908999 abrégé ---	1-10,12, 13
A	RICORT J M ET AL: "Alterations in insulin signalling pathway induced by prolonged insulin treatment of 3T3-L1 adipocytes." DIABETOLOGIA, (1995 OCT) 38 (10) 1148-56., XP000909007 le document en entier ---	1-12
A	WO 98 32017 A (TERRAPIN TECH INC) 23 juillet 1998 (1998-07-23) le document en entier ---	3
A	WO 98 21592 A (RONDINONE CHRISTINA M ; SMITH ULF (SE); RECEPTRON CORP (US)) 22 mai 1998 (1998-05-22) revendications ---	3
		-/-



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/00/02361

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WITHERS DJ ET AL: "Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice" NATURE, GB, MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON, vol. 391, no. 6670, 26 février 1998 (1998-02-26), pages 900-904, XP002119312 ISSN: 0028-0836 le document en entier ---	3
A	WO 96 18313 A (UNIV NOTTINGHAM ; GREENHAFF PAUL LEONARD (GB); GREEN ALLISON LESLEY) 20 juin 1996 (1996-06-20) page 8, ligne 5-11 page 22, ligne 7-18 revendications 23,24 ----	14
A	US 5 591 709 A (LINDENBAUM ELLA) 7 janvier 1997 (1997-01-07) revendications 2,21 -----	14



SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La définition "effet insulino-mimétiques et /ou insulino-sensibilisateurs" présente dans la revendication 1 et 2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées. Aussi la définition "caractérisée en ce que l'édit composé diminue l'activité phosphatase associée à la voie de signalisation du récepteur de l'insuline, et /ou stimule l'activité PI 3-kinase sur IRS-1 et/ou IRS-2 ne définit pas les maladies pour lesquelles les compositions sont destinées.

Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux acides aminés monohydroxylés, les acides aminés poly-hydroxylés, pour le traitement des maladies mentionnées dans les revendications 6-13.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.



Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. Les revendications n°s _____ se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. Les revendications n°s _____ se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. Les revendications n°s _____ sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s _____
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s _____

Remarque quant à la réserve

- Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.



b

c

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02361

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
FR 2745718 A	12-09-1997	AU 2031997 A	WO 9732577 A		22-09-1997 12-09-1997
FR 2695317 A	11-03-1994	AT 164064 T	CA 2105502 A	DE 69317494 D	15-04-1998 08-03-1994 23-04-1998
		DE 69317494 T	DK 587476 T	EP 0587476 A	05-11-1998 07-12-1998 16-03-1994
		ES 2116421 T	JP 2655044 B	JP 6157302 A	16-07-1998 17-09-1997 03-06-1994
		US 5470879 A			28-11-1995
WO 9832017 A	23-07-1998	US 5851988 A	US 5830918 A	AU 6026698 A	22-12-1998 03-11-1998 07-08-1998
		EP 0960335 A			01-12-1999
WO 9821592 A	22-05-1998	AU 7181198 A			03-06-1998
WO 9618313 A	20-06-1996	AT 194462 T	AU 4185696 A	CA 2208047 A	15-07-2000 03-07-1996 20-06-1996
		DE 69518008 D	EP 0798971 A	US 5968900 A	17-08-2000 08-10-1997 19-10-1999
US 5591709 A	07-01-1997	US 5461030 A	AT 186840 T	AU 670413 B	24-10-1995 15-12-1999 18-07-1996
		AU 2587992 A	BR 9206433 A	CA 2116549 A	05-04-1993 27-09-1994 18-03-1993
		DE 69230344 D	DE 69230344 T	DE 69230344 A	30-12-1999 13-04-2000 03-05-1995
		EP 0650366 A	FI 940932 A	HU 67319 A	28-02-1994 28-03-1995
		JP 6510453 T	NO 940406 A	WO 9304691 A	24-11-1994 28-03-1994 18-03-1993



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 mai 2001 (30.05.01)	ETATS-UNIS D'AMERIQUE en sa qualité d'office élu
Demande internationale no PCT/FR00/02361	Référence du dossier du déposant ou du mandataire FP/VB 59862
Date du dépôt international (jour/mois/année) 23 août 2000 (23.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 27 août 1999 (27.08.99)
Déposant RIBES, Gérard etc	

- 1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:**

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

10 mars 2001 (10.03.01)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite
 n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

<p>Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse</p> <p>no de télécopieur: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p>Jean-Marc Vivet (Fax 338.87.40)</p> <p>no de téléphone: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

